



TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Antonin CLERC

Médecin des Hôpitaux

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—

1913

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Antonin CLERC

Médecin des Hôpitaux

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

TITRES

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Médecin des Hôpitaux de Paris (1910).

Candidat admissible au Concours d'Agrégation (1906-1907).

Membre de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Membre de la Société de Biologie.

Membre du Comité de Rédaction du *Progrès Médical* et des *Archives des Maladies du Cœur*.

Lauréat de la Faculté de Médecine :
Prix de Thèse (Médaille d'Argent). — (Prix Saintour).

Lauréat de l'Académie des Sciences :
(Prix Mège).

Mention Honorable de l'Académie de Médecine :
(Prix Mathieu-Bourceret).

ENSEIGNEMENT

Conférences de Bactériologie au Laboratoire de Médecine expérimentale et comparée (1905-1906).

Conférences de Séméiologie et de Pathologie Interne (Service du Professeur ACHARD (1907-1910).

Conférences dans les Hôpitaux (1910-1913).

Conférences sur la Séméiologie des maladies du Cœur (Service du docteur VAQUEZ (1913).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1. **Rétrécissement mitral pur chez l'homme.** *Bulletin Soc. Anatomique* (1897).
2. **Kyste hydatique suppuré du foie ouvert dans le poumon.** *Bulletin Soc. Anatomique* (1897).
3. **Rétrécissement mitral chez l'homme** (en collaboration avec M. le docteur Klippel). *Journal des Praticiens* (1898).
4. **Hémorragie de la protubérance.** *Bulletin Soc. Anatomique* (1898).
5. **Tumeur du médiastin.** *Bulletin Soc. Anatomique* (1898).
6. **Goitre volumineux.** *Bulletin Soc. Anatomique* (1898).
7. **Leucémie aiguë** (en collaboration avec M. le docteur Bezançon). *Bulletin Soc. Anatomique* (1899).
8. **Ostéosarcome de la colonne vertébrale** (en collaboration avec M. Chifoliau). *Bulletin Soc. Anatomique* (1899).
9. **Pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique** (en collaboration avec M. le professeur Achard). *Comptes rendus Acad. Sciences* (1899).
10. **Pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique** (en collaboration avec M. le professeur Achard). *Archives de médecine expérimentale* (1900).
11. **L'épreuve du bleu de méthylène. La durée et le taux de l'élimination** (1900).
12. **L'élimination des doses répétées de bleu de méthylène** (en collaboration avec M. le professeur Achard). *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux* (1900).
13. **Sur le pouvoir antiprésurant du sérum à l'état pathologique** (en collaboration avec M. le professeur Achard). *Comptes rendus Acad. Sciences* (1900).
14. **Séro-diagnostic chez l'enfant.** *Société de Pédiatrie* (1900).
15. **Hémorragie des méninges rachidiennes** (en collaboration avec M. le docteur Netter). *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux* (1900).

16. **Intoxication par l'acide picrique** (en collaboration avec M. le professeur ACHARD). *Gazette hebdomadaire* (1900).
17. **Zona et pleurésie.** *Ibid.* (1900).
18. **Ankylose spondylo-rhizomélique et syringomyélie.** *Soc. de Neurologie* (1900).
19. **Variations pathologiques du ferment amylolytique du sang.**
20. **Influence de la pilocarpine sur l'amylase du sang.**
21. **Influence de la ligature du pédicule rénal sur les ferments du sang** (en collaboration avec M. le professeur ACHARD). *Soc. de Biologie* (1901).
22. **Influence des intoxications et infections sur les ferments du sang.** *Soc. de Biologie* (1901).
23. **Sur l'apparition de la lipase chez le fœtus** (en collaboration avec M. le docteur HANRIOT). *Soc. de Biologie* (1901).
24. **Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin.** Thèse de Paris, Steinheil (1902).
25. **Influence des injections intraveineuses du peptone sur l'intoxication par le sérum d'anguille.**
26. **Formule hémo-leucocytaire de l'intoxication par le sérum d'anguille** (en collaboration avec M. LOEPER). *Soc. Biol.* (1902).
27. **Eosinophilie dans la filariose humaine** (en collaboration avec M. VAQUEZ). *Ibid.* (1902).
28. **Lymphadémie lymphatique aleucémique** (en collaboration avec M. P.-EMILE WEIL). *Société médicale des hôpitaux* (1902).
29. **Splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang** (en collaboration avec M. P.-EMILE WEIL). *Semaine médicale* (1902).
30. Id. *Archives générales de médecine* (1902).
31. **Splénomégalie chronique avec anémie et lymphocytémie** (en collaboration avec M. P.-EMILE WEIL). *Bulletin de la Société de Pédiatrie* (1902).
32. **A propos du sporozoaire de la variole.** *Presse médicale* (1902).
33. **Nouvelles recherches cliniques sur le pouvoir lipasique du sérum** (en collaboration avec M. ACHARD). *Archives de médecine expérimentale* (1902).
34. **Splénomégalie chronique avec anémie et myélémie (forme infantile)** (en collaboration avec M. le docteur P.-E. WEIL). *Revue mensuelle des maladies de l'enfance* (1903).
35. **La leucocytose en clinique** (en collaboration avec M. P.-E. WEIL). 1 vol. 180 pages. Joanin, édit. (1904).
36. **La myélémie. Sa valeur séméiologique.** *Presse médicale* (1904).

37. Contribution à l'étude de la leucémie chez les animaux (id.). *Archives de médecine expérimentale* (1904).
38. Notes sur la splénomégalie avec anémie et myélémie (id). *Soc. de Biologie* (1904).
39. Ferments digestifs de quelques échinodermes. *Soc. de Biologie* (1904).
40. Un cas de leucémie myélogène chez le chien (en collaboration avec M. P.-E. Weil). *Soc. de Biologie* (1905).
41. Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde du chien (id.). *Soc. de Biologie* (1905).
42. La leucémie chez les animaux (id.). *Presse médicale* (1905).
43. Diagnostic des splénomégalies chroniques (id.). *Gazette des hôpitaux* (1905).
44. Nouvelle observation de filaria loa. Considérations sur l'hématologie des filarioses (en collaboration avec M. le docteur Wurtz). *Archives de médecine expérimentale* (1905).
45. Un cas d'anémie pernicieuse avec réaction spéciale du sang et de la moelle osseuse (en collaboration avec MM. Lesné et Loederich). *Société médicale des hôpitaux* (1905).
46. Lymphomatose aleucémique ou anémie pernicieuse (en collaboration avec M. Lesné). *Journal de physiologie et de pathologie générale* (1906).
47. Anémie pernicieuse à rémission (en collaboration avec MM. Enriquez et Rathery). *Société médicale des hôpitaux* (1906).

Articles :

48. Erysipèle de la face ;
49. Intoxication par les champignons ;
50. Vers parasites ;
51. Examen clinique du sang ;
52. Leucocytose ;
53. Leucémie ;
54. Lymphadénie ;
55. Anémie pernicieuse ;
56. Anémies ;
57. Chlorose ;
58. Polyglobulie ;
59. Hémophilie ;
60. Leishmanioses ;

in *Pratique médico-chirurgicale* (1907) ; deuxième édition (1911) (Masson, éditeur).

61. Etude biologique d'une levure isolée au cours d'une angine (en collaboration avec M. Sartory). *Soc. de Biologie* (1908).
62. Flore intestinale de quelques orthoptères (en collaboration avec M. Sartory). *Soc. de Biologie* (1908).
63. Cancer de l'estomac à forme anémique (en collaboration avec M. Gy). *Société médicale des hôpitaux* (1909).
64. Anémie pernicieuse et cancer gastrique (en collaboration avec M. Gy). *Archives des maladies du cœur* (1909).
65. Action de la toxine diphtérique sur le cœur isolé (en collaboration avec M. Chevalier). *Soc. de Biologie* (1909).
66. Influence de la ligature du canal pancréatique sur l'amylase du sang (en collaboration avec M. Loeper). *Soc. de Biologie* (1909).
67. Etude d'un microbe rouge (en collaboration avec M. Sartory). *Soc. de Biologie* (1909).
68. Etude de la pulsation œsophagienne (en collaboration avec M. Esmein). *Soc. de Biolojie* (1909).
69. La pulsation œsophagienne (en collaboration avec M. Esmein). *Ibidem* (1909).
70. Etude physiologique d'un cas de pouls lent permanent (en collaboration avec MM. Vaquez et Esmein). *Société médicale des hôpitaux* (1909).
71. Etude d'une levure isolée de l'intestin de l'holothurie (en collaboration avec M. Sartory). *Congrès de Lille pour l'avancement des sciences* (1909).
72. Contribution à l'étude des moustiques qui vivent dans l'eau salée. *Société de Biologie* (1909).
73. Paralysie hystérique suite d'électrocution (en collaboration avec M. Achard). *Bulletin médical* (1909).
74. Etude critique de la pulsation œsophagienne (en collaboration avec M. Esmein). *Archives des maladies du cœur* (1909).
75. La lymphadénie typique. *Presse médicale* (1910).
76. La lymphadénie atypique. *Presse médicale* (1910).
77. Pathogénie générale de la lymphadénie. *Presse médicale* (1910).
78. Les associations de syndromes en hématologie (en collaboration avec M. Weill). *Semaine médicale* (1910)
79. Lipomes symétriques à topographie radiculaire (en collaboration avec M. Thibaut). *Société médicale des hôpitaux* (1910).
80. Opothérapie appliquée au traitement de l'insuffisance cardiaque. *Bulletin médical* (1910).
81. Article : Traitement des splénomégalies.

82. Article : **Polyurie.**
(*Traité de thérapeutique pratique*, de Robin) (1912).
83. **Tétanos grave. — Sérothérapie. — Guérison.** *Société médicale des hôpitaux* (1912).
84. **Indications opératoires au cours de maladies chroniques de la rate.** *Paris médical* (1912).
85. **Action de la nicotine sur le cœur isolé de quelques mammifères** (en collaboration avec M. le docteur Pezzi). *Soc. de Biologie* (1912) et *Journal de physiologie et de pathologie générale* (1912).
86. **Fibrillations isolées des oreillettes et arythmie ventriculaire** (avec M. le docteur Pezzi). *Soc. de Biologie* (1912).
87. **Localisation de l'appareil ganglionnaire inhibiteur dans le cœur du lapin** (avec M. le docteur Pezzi).
88. **Sur la région de cœur du lapin où passent les fibres nerveuses inhibitrices** (avec M. le docteur Pezzi). *Soc. de Biologie* (1912).
89. **L'action inhibitrice de la nicotine sur l'appareil nerveux s'exerce encore sur le ventricule après section des fibres excito-motrices** (en collaboration avec M. le docteur Pezzi).
90. **La leucémie des mammifères** (avec M. le docteur P.-E. Weil). *Congrès de pathologie comparée* (1912).
91. **Contractions ventriculaires automatiques et arythmie complète** (avec M. le docteur Pezzi). *Soc. de Biologie* (1913).
92. **Sur quelques troubles du système cardiaque provoqués chez le chien par la nicotine.** *Journal de physiologie et de pathologie générale* (1913).
93. **Un cas de gigantisme eunuchoïde.** *Société médicale des hôpitaux* (1913).
94. **Thrombose de l'aorte abdominale.** *Société médicale des hôpitaux* (1913).
95. **Action de la fumée de tabac sur le cœur isolé de lapin** (avec M. le docteur Pezzi). *Soc. de Biologie* (1913).
96. Articles : **Fièvre et Hypothermie.** *Traité de pathologie générale*, de Bouchard (en préparation).

Analyses diverses dans le *Progrès médical* et les *Archives des maladies du cœur*.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE QUELQUES FERMENTS SOLUBLES DU SÉRUM SANGUIN

(Nos 10, 13, 19, 20, 21, 22, 23, 24)

A. — VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

Dans diverses publications, faites en collaboration avec MM Hanriot et Achard, ainsi que dans notre thèse inaugurale, nous avons étudié les variations physiologiques et pathologiques de l'activité lipasique, amylolytique et antiprésurante du sérum sanguin.

I. — **Pouvoir lipasique (Lipase).**

Découverte par Claude Bernard dans le suc pancréatique, la propriété qu'ont le sérum sanguin et certains liquides organiques de saponifier la monobutyrine a été mise en lumière par M. Hanriot, à qui l'on doit une méthode simple de dosage par la mesure de l'acidité produite. Après avoir rappelé les principales propriétés du ferment et le mécanisme de son action, nous avons exposé notre procédé de recherches. Le sang était recueilli au moyen de ventouses scarifiées ; le sérum était décanté avec précaution, quelquefois soumis à la centrifugation, car il est nécessaire qu'il soit transparent et incolore ; nous nous sommes servi de monobutyrine de même provenance, vérifiée à plusieurs reprises au moyen d'un sérum d'activité déjà connue. Nous

prenons un centimètre cube de sérum que nous versons dans 10 centimètres cubes d'une solution fraîche et filtrée de monobutyrine à 1 p. 100 ; puis, nous ajoutons quelques gouttes de phénolphtaléine, en solution alcoolique ; nous saturons exactement par le carbonate de soude jusqu'à légère coloration rosée persistante ; nous portons pendant 20 minutes dans une étuve à 37° ; au bout des 20 premières minutes, la solution devient acide par décomposition en acide butyrique et glycérine ; on sature par une solution titrée de carbonate de soude contenue dans une burette donnant 20 gouttes au centimètre cube. Le nombre de gouttes de cette solution mesure l'activité lipasique. Nous négligeons les données fournies par le premier dosage et nous prenons la moyenne des deux suivants, espacés de 20 en 20 minutes. Il faut se garder d'ajouter un excès de carbonate de sodium au moment de la saturation initiale, car, en ce cas, on hâte la décomposition de la monobutyrine ; la phénolphtaléine en trop grande quantité retarde l'action du ferment, aussi ne faut-il ajouter que quelques gouttes de la solution alcoolique saturée (de 2 à 4).

Le titrage de la solution se règle de la manière suivante, préconisée par M. Hanriot : l'activité lipasique d'un centimètre cube de liquide est définie par le nombre de millionièmes de molécules d'acide butyrique mis en liberté pendant 20 minutes à 23° ; un liquide d'activité X, dans les conditions ci-dessus énoncées, met en liberté une quantité d'acide butyrique, de poids moléculaire représenté par $\frac{88\,X}{1,000,000}$; avec une burette donnant 20 gouttes au centimètre cube, la solution devra renfermer 2 gr. 12 de carbonate de soude desséché par litre.

a) Variations physiologiques. — 1° *Age*. — M. Hanriot et nous-même avons montré que le pouvoir lipasique apparaît vers le 6e mois de la vie intra-utérine pour rester toujours inférieur à celui du sang maternel ; nous avons examiné différents échantillons de sang provenant du cordon, immédiatement après l'accouchement, et nous avons constaté qu'il contient toujours de la lipase en notable proportion ; la grossesse ne nous semble

pas d'ailleurs exercer une influence spéciale sur l'activité du sérum maternel.

2° *Série animale.* — En exprimant en gouttes de solution titrée de carbonate de soude (voir ci-dessus) le pouvoir lipasique du sérum, nous avons obtenu les chiffres suivants :

Lapin (série A).	11
Poule —	12
Chien —	12
Homme —	17
Lapin (série B).	35

Nous avons rangé en deux catégories les chiffres observés chez les lapins, peut-être s'agit-il de deux races distinctes ; en tout cas, les raisons de ces variations nous échappent et ne dépendent pas du mode alimentaire.

b) Variations pathologiques. — Nos recherches ont porté sur un nombre considérable de malades dont 29 étaient atteints de tuberculose pulmonaire, 18 de pneumonie et broncho-pneumonie, 8 de fièvre typhoïde, 10 d'érysipèle de la face, 6 de fièvres éruptives, 6 d'infections diverses, 19 de diabète, etc.

Si l'on considère comme normale une activité de 17, on peut dire que le sérum est alors *ortholipasique* ; mais il est des sujets chez qui le taux de cette activité lipasique dépasse le nombre de 20 gouttes et d'autres chez qui, par contre, il descend au-dessous de 10, s'abaissant même parfois jusqu'à 5 : de là deux catégories de sérum : *hyperlipasique* et *hypolipasique*.

Tout d'abord, un simple coup d'œil jeté sur le groupe *hyperlipasique* révèle un fait frappant, c'est qu'il est composé avant tout de diabétiques ; sur 19 sujets, 10 dépassaient le taux de 20 gouttes et l'un d'eux atteignit celui de 30 : tout diabétique bien portant a donc tendance à devenir hyperlipasique ; l'activité du sérum baisse quand l'état général s'aggrave, mais se relève s'il se produit une amélioration : chez un de nos malades, l'élévation du chiffre obtenu attira l'attention du côté des urines qui n'avaient pas été analysées et permit de soupçonner le

diabète avant toute constatation de glycosurie. Nous avons également observé un pouvoir lipasique élevé dans le sérum de deux obèses gros mangeurs.

Le groupe des *ortholipasiques* comprend des affections très diverses; sur 42 cas, nous ne relevons que quatre morts ; un seul décès est survenu peu de temps après le dosage, les autres malades moururent plusieurs jours après; en général, il s'agissait d'affections chroniques, compatibles avec une longue survie.

Parmi les *hypolipasiques*, nous pouvons distinguer deux degrés suivant que l'activité du sérum est peu ou beaucoup diminuée ; le premier degré montre déjà une tendance plus grande à la gravité des maladies ; s'il s'agit d'une affection à marche aiguë, le chiffre se relève à la convalescence.

Si nous passons au second degré de l'hypolipasie, nous ne trouvons plus guère que des cas mortels à brève échéance ; sur 40 malades, trois seulement ont guéri, encore s'agissait-il d'un tuberculeux amélioré, d'un malade sorti mourant et d'un homme qui, après avoir été dans un état presque désespéré, s'était progressivement amélioré en même temps que se relevait l'activité du sérum.

Les maladies du foie semblent exercer une influence variable suivant l'état fonctionnel de la cellule hépatique ; chez trois malades, dont la fin survint brusquement au milieu de troubles nerveux graves (méningite, hémorragie célébrale), la lipase examinée très peu de temps avant la mort présentait un taux presque normal.

On pouvait théoriquement s'attendre à trouver le ferment actif chez les sujets en train de maigrir et suffisant chez les obèses. Nos recherches nous ont montré qu'il n'en était rien.

Le régime alimentaire, en particulier le régime lacté, n'exerce aucune influence ; de même il n'existe aucun rapport entre l'activité lipasique et la leucocytose sanguine ; l'analyse des urines ne nous a donné aucun renseignement.

c) Variations expérimentales. — Nous avons essayé de reproduire expérimentalement des variations du pouvoir lipasique

analogues à celles que nous observions chez nos malades ; voici les résultats que nous avons obtenus :

1° *Influence de l'alimentation.* — D'une manière générale l'alimentation ne nous a pas paru influencer d'une manière importante ni constante l'activité du sérum.

Nous avons soumis au jeûne absolu 7 lapins et un chien ; le sérum du chien, au bout de 18 jours d'expérience, se montrait un peu moins actif qu'au début. Chez les lapins, ce pouvoir demeura stationnaire dans deux cas et augmenta même légèrement dans les autres.

Nous avons essayé de renforcer le pouvoir lipasique chez 2 lapins, dans la cavité péritonéale desquels nous avions pratiqué des injections répétées d'huile ou de lait ; les résultats ont été nuls.

Connaissant les recherches de M. Hanriot sur le rôle des sels de fer dans la constitution de la lipase, nous avons recherché l'action que pourraient exercer de petites doses de fer réduit ingérées quotidiennement ; là encore, nous avons échoué.

2° *Ligature du pédicule rénal.* — Nous avons constaté dans 7 expériences que la ligature du pédicule rénal n'influençait pas sensiblement le pouvoir du sérum.

3° *Influence des infections.* — Nous avons tuberculisé 3 lapins et 3 chiens ; la durée de la survie était de 3 semaines à un mois ; dans tous les cas (surtout chez les lapins), l'abaissement du pouvoir lipasique s'est produit, et cela parallèlement aux progrès de la cachexie ; nous avons donc reproduit expérimentalement des variations comparables à celles que nous avions constatées chez l'homme.

Nous avons infecté 5 lapins en leur injectant des cultures de staphylocoque blanc en bouillon, soit dans la veine de l'oreille, soit dans la cavité péritonéale ; la mort survenait dans un délai variant de 4 à 19 jours, dans 4 cas l'abaissement fut notable.

4° *Influence de quelques poisons.* — Ni la strychnine ni l'atropine ne nous ont donné de résultats.

A 3 lapins, nous avons injecté quotidiennement sous la peau

des doses d'antipyrine variant entre 1 gramme et 0 gr. 75, la mort survenait au bout de 5 à 6 jours ; constamment le pouvoir lipasique s'abaissa.

La pilocarpine, à dose rapidement mortelle, détermina chez 4 lapins une élévation marquée de l'activité du sérum.

Le phosphore et l'arsenic se sont comportés d'une manière presque identique ; à dose élevée (la mort survenant en quelques heures) ils exaltent d'une manière remarquable le ferment ; à doses faibles, mais répétées, ils le paralysent, au fur et à mesure des progrès de la cachexie. Nous discuterons plus loin la valeur de ces faits.

Avec la toxine diphtéritique, nous avons obtenu des effets analogues aux précédents, quoique non exactement superposables ; sur 3 cas où la marche de l'intoxication fut suraiguë, le pouvoir du ferment s'éleva deux fois et demeura une fois à peu près stationnaire ; il s'abaissa en revanche dans trois cas où la survie fut de 3 jours ; chez un lapin qui survécut 7 jours, la différence fut de moitié.

d) Considérations générales. — Le ferment qui décompose la monobutyrine nous a semblé être primitivement dissous dans le sérum ; les globules rouges ne semblent jouer aucun rôle dans sa production ; quant aux globules blancs, certains faits plaideraient contre leur influence exclusive, car le plasma sanguin centrifugé et le sérum d'un même animal ont présenté la même activité et, d'autre part, nous n'avons pu établir aucun rapport entre le pouvoir lipasique d'un sang et le nombre de leucocytes qu'il contient ; en revanche, les poisons cytolytiques (phosphore, arsenic, toxine diphtéritique), la pilocarpine, excitateur général des sécrétions glandulaires, exaltent l'activité du sérum si on les emploie à doses massives. Dans les intoxications chroniques, au contraire, cette activité se ralentit considérablement ; tout se passe comme si les diverses cellules, subissant une fonte massive, déversaient en excès dans la circulation les ferments qu'elles contiennent : s'épuisent-elles graduellement ; au contraire, leur sécrétion se ralentit et parallèlement le sérum s'appauvrit. Ni l'anatomie pathologique, ni

la physiologie ne nous permettent de soupçonner s'il existe un organe occupant la prépondérance dans la production de la lipase sanguine.

Les maladies nous paraissent agir surtout en viciant la production du ferment : les malades ne sont hypolipasiques ni parce qu'ils maigrissent ni parce qu'ils s'alimentent d'une manière défectueuse, et l'affaiblissement de l'activité du sérum nous semble devoir être rapporté beaucoup plus à l'hypofonctionnement des cellules qu'à un simple trouble de l'élaboration et de la répartition des graisses dans l'organisme.

La recherche et le dosage de la lipase prennent une importance évidente, si on les applique au pronostic des maladies ; une hypolipasie inférieure à 10 (le taux normal variant de 16 à 18) présente une signification des plus fâcheuses, puisque, sur 52 malades, nous relevons 46 morts ; dans les autres cas, il s'agissait d'infections graves, et l'activité du ferment se releva notablement pendant la convalescence ; l'hypolipasie n'existe pas seulement dans les cachexies chroniques (tuberculose, cancer), mais aussi dans les pyrexies à marche rapide (pneumonie, érysipèle) ou à évolution prolongée (dothiénentérie, granulie), et ce symptôme nous a souvent permis de porter un diagnostic précoce dont la suite a montré le bien-fondé.

Nous signalerons aussi, sans pouvoir l'expliquer d'une manière satisfaisante, l'hyperlipasie des diabétiques gras et de certains obèses qui s'en rapprochent, la glycosurie étant mise à part ; chez les diabétiques maigres ou tuberculeux, le ferment diminue d'activité et l'hypolipasie précède la mort comme chez les autres cachectiques.

Toutes les affections mortelles s'accompagnent-elles nécessairement d'un abaissement marqué du pouvoir lipasique ? nous ne le croyons pas. La mort subite, la mort rapide par le système nerveux peuvent survenir, le sérum restant à peu près normal ; le même fait s'est représenté au cours de deux infections aiguës avec terminaison fatale, mais ces exceptions, très rares d'ailleurs, n'ôtent rien à la valeur de l'hypolipasie et la

recherche de ce symptôme nous paraît susceptible de rendre de réels services, même en clinique, vu la rapidité et la facilité des dosages.

II. — Pouvoir amylolytique (amylase)

L'action du sang sur les matières amylacées est depuis longtemps connue. Magendie, Claude Bernard, Schiff en avaient ébauché l'étude ; mais c'est Bial qui, le premier, dans une série de mémoires, précisa l'existence du ferment, son mode d'action, cherchant à l'isoler et à déterminer son origine. Le même auteur a démontré que le sucre produit était du glucose.

Nous avons employé dans nos recherches la technique suivante : le sang était recueilli chez l'homme au moyen de ventouses scarifiées et versé dans des tubes stériles. Chez le lapin ou chez le chien, le sang provenait soit d'une veine de l'oreille, soit du cœur droit ; le sérum était ensuite décanté ; le contact avec le caillot doit avoir autant que possible une courte durée, car Castellino et Paracca ont prétendu que l'activité du sérum augmenterait avec la durée de ce contact ; nous n'avons pu vérifier ce phénomène dont ni Bial ni Cavazzani n'ont fait mention.

Nous mélangions 2 centimètres cubes de sérum à 50 centimètres cubes d'empois d'amidon fraîchement préparé et stérile, contenu dans un ballon stérilisé ; nous ajoutions 1 centimètre cube d'une solution alcoolique de thymol à 10 p. 100. Dans ces conditions, les ensemencements pratiqués après 24 heures d'étuve sont demeurés négatifs ; nous n'avons donc pas à redouter l'intervention des nombreuses bactéries qui saccharifient l'amidon ; au bout de 24 heures de séjour dans l'étuve à 38°, on ajoute 5 centimètres cubes d'une solution d'acétate de plomb, on filtre et on dose le sucre par la liqueur de Fehling ferrocyanurée ; pour plus de sûreté, nous avons vérifié tout empois nouveau en le traitant par un sérum d'activité connue.

a) Variations physiologiques. — 1° *Age.* — Le sang du fœtus

est remarquablement pauvre en hémodiastase ; après Bial et Cavazzani, nous avons fait cette constatation, et 6 échantillons de sang du cordon ombilical ne nous ont donné, après action sur l'amidon, que des traces indosables de sucre ; pourtant le sang du placenta présente une pouvoir amylolytique marqué.

2° *Série animale* — Dans nos recherches nous avons obtenu les moyennes suivantes :

Chien	0 gr. 50 de sucre p. 100	
Poule	0 gr. 22	—
Lapin	0 gr. 20	—
Homme.	0 gr. 152	—

b) Variations pathologiques. — Nous avons repris l'étude des variations pathologiques de l'hémodiastase ; nous avons divisé nos 72 observations en trois catégories, suivant que le pouvoir du sérum était normal, abaissé ou faible.

Dans la catégorie I, nous trouvons en général des sujets sains ou atteints d'affections bénignes, sur 23 cas nous relevons un décès, dû à une péritonite tuberculeuse, mais survenu trois semaines après le dosage ; un autre malade a succombé à une dothiénentérie compliquée d'hémorragies multiples Le sucre oscillait dans tous ces cas entre 0 gr 130 et 0 gr. 166 p 100. Dans 2 cas d'érysipèle rapidement mortel, le pouvoir amylolytique se montra notablement supérieur à la normale.

La catégorie II correspond à des affections plus graves ; sur 19 malades, la mort n'est survenue que deux fois ; chez deux cancéreux le sucre oscillait entre 0 gr. 104 et 0 gr. 125 p. 100.

Dans la catégorie III, la quantité de sucre n'était que de 0 gr. 10 et même de 0 gr. 070 p. 100. Sur 16 cas la mort survint 12 fois ; un de nos malades est sorti mourant, un autre très cachectique ; enfin une observation concernait un addisonnien en crise d'asthénie chez lequel le sucre formé remonta de 0 gr. 10 à 0 gr. 125 après injection d'extrait capsulaire.

Les cas de la troisième catégorie concernaient surtout des cachectiques tuberculeux ou cancéreux. Chez des malades

atteints de pneumonie grave, le pouvoir amylolytique remonta après la défervescence. Nous avons signalé plus haut le pouvoir élevé du sérum de deux malades qui succombèrent à des infections suraiguës ; peut-être le sang de ces malades s'était-il infecté et les microbes, en saccharifiant l'amidon, avaient ils produit une quantité de sucre venant s'ajouter à celle produite par le ferment, mais ces cas sont restés trop rares pour que nous puissions en donner une explication satisfaisante.

Nous signalerons enfin l'abaissement constant du pouvoir amylasique chez les diabétiques ; chez 7 malades examinés le sucre oscillait entre 0 gr. 10 et 0 gr. 12 p. 100 ; on voit donc que le pouvoir amylolytique tend à s'abaisser dans le diabète, fait signalé depuis longtemps par M. Lépine et qui concorde avec les données expérimentales ; en revanche, chez des malades atteints de simple glycosurie alimentaire, les résultats restèrent discordants ; il en fut de même au cours de diverses affections hépatiques ; enfin l'état de la leucocytose ne nous a paru exercer aucune influence.

c) VARIATIONS EXPÉRIMENTALES. — 1° *Influence de l'alimentation.* — Le régime alimentaire ne joue aucun rôle, mais chez 3 lapins et un chien soumis au jeûne nous avons obtenu un abaissement marqué de l'activité sanguine.

2° *Influence des intoxications.* — Ni l'atropine, ni la strychnine n'ont exercé d'action ; la pilocarpine à doses hypertoxiques a déterminé une élévation considérable du pouvoir amylasique.

Chez 4 lapins auxquels nous injections sous la peau des quantités d'antipyrine variant entre 0 gr. 50 et 1 gramme, nous avons observé un abaissement léger dans 3 cas, plus marqué dans un autre.

Le phosphore et l'arsenic se sont comportés d'une manière analogue : à dose hypertoxique, les deux poisons exaltent le ferment chez le lapin et l'atténuent au contraire, si l'intoxication est subaiguë.

La toxine diphtérique détermine une élévation de l'activité

sanguine quand la mort survient en quelques heures, sinon il y a abaissement.

3° *Influence des infections.* Chez 2 lapins et 3 chiens tuberculeux qui moururent en 3 semaines environ, nous avons toujours constaté un abaissement marqué du pouvoir amylasique, il en fut de même chez 4 lapins infectés avec des cultures de staphylocoque blanc.

4° *Influences diverses.* Etant donné que l'urine saccharifie normalement l'amidon, nous avons voulu rechercher si la suppression complète de toute élimination urinaire pouvait déterminer dans le sang l'accumulation du ferment. Nous avons lié dans ce but le pédicule rénal chez 7 lapins que nous avons sacrifiés 24 heures après ; chaque fois il y eut augmentation manifeste du pouvoir saccharifiant.

d) Considérations générales. — 1° *Faits physiologiques.* — Nos recherches, pas plus que celles de nos prédécesseurs, n'ont pu élucider le rôle de l'amylase sanguine ; l'activité du sérum n'est pas en rapport avec la leucocytose ni avec l'intensité de la fièvre ; les rapports de la saccharification dans le sang de l'amidon avec la production de la chaleur animale restent encore des plus obscurs. L'absence du ferment dans le sang du fœtus est à rapprocher de l'abondance des tissus en glycogène et de la rareté du glycose sanguin à cette période.

En revanche, la présence de l'amylase des différents tissus animaux, son atténuation après l'extirpation du pancréas (Lépine et Barral, Kaufmann), son exaltation par la pilocarpine semblent indiquer une origine cellulaire ; de même, c'est en déterminant une fonte massive des tissus qu'agiraient le phosphore, l'arsenic, la toxine diphtérique à doses hypertoxiques.

2° *Faits pathologiques* — L'étude des variations pathologiques de l'amylase sanguine nous mène à cette conclusion que le pouvoir saccharifiant du sérum baisse dans les états graves et qu'au-dessous d'une certaine limite cet abaissement persistant indique une déchéance physiologique profonde et, par conséquent la mort probable. Signalons cependant les deux cas

d'érysipèle à marche suraiguë où le pouvoir saccharifiant s'éleva notablement au-dessus de la normale ; en éliminant l'infection du sérum par des bactéries, de tels faits se rapprocheraient peut-être de l'intoxication expérimentale par la toxine diphtérique.

Les diabétiques seuls font exception à la règle et l'activité de leur sérum reste diminuée, fait signalé déjà par M. Lépine et vérifié par nous-même. M. Kaufmann l'a également démontré en étudiant les divers tissus. Bien que ces constatations semblent en contradiction avec les théories admettant l'hyperproduction de glycose dans le diabète, nous n'oserions tirer des conclusions définitives.

III. — **Antiferments.**

On sait, depuis les travaux de Roden, Camus, Gley, etc , que le sérum exerce vis-à-vis des divers ferments digestifs une action empêchante manifeste ; nous avons étudié particulièrement le pouvoir antiprésurant du sang mis en lumière par M. Briot. Notre technique était la suivante : dans une série de tubes contenant chacun 10 centimètres cubes de lait nous versions, en nombre croissant, des gouttes d'une solution aqueuse à 1 p. 400 de présure Hansen solide. Nous conservions un tube comme témoin et nous ajoutions à chacun des autres un demi-centimètre cube de sérum ; le tout était porté dans l'étuve à 37° pendant une demi-heure ; au bout de ce temps nous constations que le lait ne s'était pas coagulé dans tous les tubes et il était facile de savoir la quantité minima de la solution de présure qui suffisait à produire la coagulation en présence du sérum.

Alors que deux gouttes coagulaient exactement en une demi-heures 18 centimètres cubes de lait pur. il en fallait 10 et 15 et même davantage pour produire cet effet après addition d'un centimètre cube de sérum.

Nos recherches ont porté sur 34 malades : nous avons eu soin de nous servir de lait de même provenance et de vérifier chaque

fois que 10 centimètres cubes de ce lait étaient exactement coagulés par deux gouttes de la solution de présure dans les conditions ci-dessus énoncées Normalement l'activité antiprésurante du sérum paraît être comprise entre 12 et 18, il en était de même chez des sujets atteints d'affections diverses : ces malades ont généralement guéri ou du moins survécu ; au contraire, sur 11 malades, 4 présentèrent une activité de 8, et 7 une activité variant de 6 à 4 ; parmi ceux du premier groupe, 2 moururent, les 2 autres guérirent après une infection grave, en même temps que le chiffre s'élevait au moment de la convalescence ; les malades composant le deuxième groupe moururent tous rapidement.

Le régime lacté absolu n'a exercé aucune influence.

IV. — Conclusions.

a) Variations pathologiques. — Qu'on les étudie séparément ou bien qu'on apprécie leur activité chez un même individu, les trois ordres de ferments tendent à obéir chez l'homme à des lois communes ; paralysés quand l'organisme souffre, ils s'atténuent considérablement avant la mort ou tendent à reprendre leur activité normale à mesure que le malade se rétablit; d'une manière générale, l'abaissement extrême de cette activité entraîne un pronostic des plus graves ; jamais pourtant on ne voit ces ferments disparaître du sérum.

Ce parallélisme ne se maintient pas cependant d'une manière constante ; chez les diabétiques bien portants il existe un antagonisme curieux entre le pouvoir amylolytique toujours faible et le pouvoir lipasique généralement augmenté ; nous avouons ne pas pouvoir trouver à ce fait d'explication satisfaisante. Rappelons que certains obèses se sont comportés à ce point de vue comme de véritables diabétiques.

La recherche de l'activité lipasique donne des résultats plus constants et, comme cette méthode est, en plus, facile et rapide, elle mériterait, à notre avis, d'être appliquée à la clinique.

Si l'on envisage certains faits physiologiques, on voit que l'amylase et la lipase ne se comportent pas nécessairement de la même manière; chez le fœtus, par exemple, le pouvoir du premier de ces ferments est nul, alors que celui du second est notable ; l'état d'inanition ne peut amener la disparition de l'un ni de l'autre, toutefois l'abaissement du pouvoir lipasique est moindre que celui du pouvoir amylolytique.

b) Hypothèses sur les conditions de l'activité diastasique dans le sérum. — Les trois ordres de ferments étudiés par nous ont une origine encore mal définie. Leur sécrétion par les seuls leucocytes ne semble pas démontrée, et nous admettrions plus volontiers qu'ils sont primitivement dissous dans le sérum ; en un mot, que ce sont des *sérases*.

La fonction fermentative existe dans les cellules de l'organisme plus spécialement au niveau des cellules glandulaires, sans qu'on puisse affirmer qu'un ferment donné correspond à un tissu spécial ; la cérase proviendrait ainsi d'une sorte de sécrétion interne.

L'influence des divers poisons, infections, ou dyscrasies pourrait être susceptible de l'explication suivante : la cellule subit-elle une fonte massive, ses produits se déversent en masse dans la circulation et l'activité du sérum augmente ; la cellule est-elle lésée d'une manière lente, mais prolongée, elle s'épuise graduellement et le sérum s'appauvrit en ferments.

Nous n'oserions soutenir que l'activité des sérases étudiée par nous soit fonction de la résistance de l'organisme, mais elle nous paraît devoir être, pour ainsi dire, le témoin de cette résistance comme aussi de la nutrition générale.

B. — FERMENTS SOLUBLES CONTENUS DANS DIVERS LIQUIDES DE L'ORGANISME

I. — Lipase.

Ni l'urine, ni la sérosité d'œdème, ni le liquide céphalo-rachidien n'ont de pouvoir lipasique appréciable ; le liquide pleural

et le liquide d'ascite jouissent d'une activité très faible et qui n'est pas en rapport avec celle du sérum sanguin.

II. — **Amylase.**

Le liquide d'œdème ne contient que des traces de ferment : nos recherches nous ont montré que le liquide pleural et que le liquide ascitique ont un pouvoir amylolytique réel quoique très inférieur à celui du sérum sanguin ; pour obtenir, en effet, des quantités de sucre dosables, il faut mélanger à 50 centimètres cubes d'empois non plus 2 centimètres cubes, mais 5 centimètres cubes du liquide.

C — RECHERCHES DIVERSES

Recherches diverses sur les ferments solubles du sérum sanguin. (N° 32.)

Des discussions se sont élevées sur certains effets chimiques du ferment ainsi que sur son rôle physiologique, et même sur ce qu'il convient de désigner sous le nom de lipase ; bien qu'elles aient exclusivement porté sur le côté chimique et physiologique de la question, ces controverses ont été assez vives, pour inspirer aussi quelques doutes sur la valeur des résultats obtenus au moyen de la recherche de la lipase dans le sang des malades ; aussi n'était-il pas inutile de revenir sur ce sujet afin de montrer qu'il n'a rien perdu de son intérêt clinique.

Bien que l'existence même d'un ferment sanguin dédoublant la monobyturine reste hors de doute, de nombreux auteurs ont contesté que son action s'étendît aux graisses normales et ont proposé pour le dénommer le terme de *monobutyrinase*, comme précisant mieux sa fonction ; sans vouloir prendre parti dans la question, on peut remarquer que le mot lipase, de par son étymologie, peut tout aussi bien s'appliquer à une action sur les graisses étrangères à l'organisme (monobutyrine) que sur les graisses entrant dans sa constitution normale : aucune

raison étymologique ne nous empèche de considérer le ferment de la monobyturine comme une lipase ; ce nom n'avait été d'ailleurs proposé par M. Bourquelot que pour désigner d'une façon générale les ferments qui agissent sur les corps gras.

Nous avons recueilli de nouvelles observations qui confirment entièrement les premières ; nos conclusions anciennes avaient d'ailleurs été confirmées par celles de M. Carrière et de M. Garnier.

Parmi les 10 échantillons de sérum examinés, nous citerons particulièrement les résultats obtenus chez un malade atteint de leucémie lymphatique et dont le sang contenait 158.000 leucocytes par millimètre cube. Le pouvoir lipasique n'était pourtant que de 8,5 au lieu de 17, chiffre normal, preuve nouvelle de l'indépendance du ferment vis-à-vis de la leucocytose.

En somme, ce qui avait pu faire surgir quelques doutes sur la valeur clinique de la recherche de la lipase dans le sérum, c'était une confusion dans les mots, et c'est seulement en prenant le mot lipase dans une acception un peu différente de la première que l'on a pu dire que le ferment n'existait pas dans le sang ; mais, si l'on s'en tient au sens primitif du mot, la lipase, mesurée par le dédoublement de la monobutyrine, fournit, comme nous l'avions annoncé, un élément de pronostic Reposant sur l'observation d'un phénomène qui n'est pas contesté, vérifiés par d'autres auteurs et confirmés par nos nouvelles recherches, les faits mis par nous en lumière méritent donc de retenir l'attention du médecin.

Sur l'abolition du pouvoir lipasique du sérum par le chauffage et sa régénération par l'addition de sérum frais. (N° 33.)

Il est nécessaire pour détruire sûrement le ferment de chauffer le sérum pendant une heure entre 60 et 62°; pour obtenir une régénération appréciable, on est obligé d'ajouter au chiffre chauffé une quantité relativement considérable de sérum frais : nous mélangions donc à 1 centimètre cube de sérum chauffé un demi-centimètre cube de sérum frais, provenant tantôt du

même individu, tantôt d'un autre ; nous avons également ajouté à un sérum humain du sérum de lapin et réciproquement.

Il ressort de nos expériences que l'activité lipasique du sérum détruite à peu près entièrement par le chauffage, peut se régénérer partiellement par l'addition du sérum frais ; il importe que ce sérum frais soit doué d'une activité lipasique assez considérable, car la régénération paraît dépendre beaucoup plus de l'activité de ce sérum que de l'activité initiale du sérum chauffé.

Influence de la ligature du canal pancréatique sur le pouvoir amylolytique du sang. (N° 34.)

Nos expériences ont porté sur 5 lapins (1), chez lesquels nous prélevions le sang à la veine marginale de l'oreille avant l'opération, quarante-huit heures après, et ensuite à des intervalles plus éloignés. L'activité de l'amylase sanguine était représentée par la quantité de sucre réducteur obtenu en laissant agir pendant vingt-quatre heures, à 38°, 2 centimètres cubes de sérum sur 50 centimètres cubes d'empois d'amidon, à 1 p. 100, thymolé. Les résultats ont été les suivants :

	Avant	48 h. apr.	8 j. apr.	15 j. apr	1 mois apr.
Lapin I.	0 gr. 132	0 gr. 185	0 gr. 135	0 gr. 0896	»
Lapin II.	0 gr. 137	0 gr. 176	0 gr. 129	0 gr. 132	»
Lapin III.	0 gr. 137	0 gr. 156	0 gr. 109	0 gr. 116	»
Lapin IV.	0 gr. 128	0 gr. 155	0 gr. 108	0 gr. 0962	0 gr. 0927
Lapin V.	0 gr. 136	0 gr. 122	0 gr. 0895	0 gr. 0909	0 gr. 0961

Un seul de nos lapins est mort en seize jours, après avoir maigri de 300 grammes. Les autres ont été sacrifiés, les lapins II et III dix huit jours après l'opération, les lapins IV et V un mois après. L'opération était, en général, suivie d'un amaigrissement de 2 à 300 grammes, mais les animaux tendaient rapidement à reprendre leur poids initial et paraissaient en bonne santé. Les pancréas ont été examinés microscopiquement : les

(1) Les opérations ont été pratiquées par notre ami Lecène, auquel nous adressons tous nos remerciements.

lésions étaient à peu près superposables et consistaient en une dilatation énorme des conduits excréteurs avec sclérose étouffant d'une façon à peu près complète les éléments glandulaires réduits à de petits îlots isolés (1) ; chez un seul lapin I, qui mourut d'ailleurs, on constatait en plus les symptômes d'une inflammation subaiguë.

De nos expériences, il résulte qu'après la ligature du canal pancréatique, on observe une augmentation marquée du pouvoir amylolytique de sérum sanguin, mais cette augmentation ne se maintient pas et l'activité diminue pour reprendre son intensité première et même s'abaisser sensiblement au-dessous du taux primitif (3 cas sur 5) ; mais cet abaissement, quand il existe, est relativement modéré et tend à rester stationnaire. Chez le lapin V, qui présenta de la glycosurie, l'augmentation fit défaut, mais la diminution relative ne fut guère plus marquée que chez le lapin IV, mis en même temps en expérience et non glycosurique ; l'animal avait d'ailleurs augmenté de 200 grammes ; d'autre part, son urine, recueillie aseptiquement, présentait le même pouvoir saccharifiant, à volume égal, que celle d'un lapin normal, en faisant abstraction du sucre déjà contenu.

Nos expériences, qui confirment en partie celles de Schlesinger, peuvent-elles éclairer le rôle joué par le pancréas dans la genèse de l'amylase sanguine ? L'élévation du pouvoir amylolytique après la ligature est due vraisemblablement à la résorption de l'amylase pancréatique ; sa diminution, même inconstante, serait peut-être en rapport avec l'atrophie du parenchyme glandulaire, réserves faites sur le rôle des îlots de Langerhans. En tout cas, que l'amylase pancréatique se déverse normalement dans le torrent circulatoire par voie de sécrétion interne ou de résorption intestinale, elle ne paraît à aucun degré constituer la source unique de l'amylase sanguine : on sait, d'ailleurs, que l'ablation du pancréas (Lépine et

(1) Nous n'avons pu tirer de conclusions fermes au sujet de l'état des îlots de Langerhans.

Barral, Kaufmann) détermine l'abaissement du pouvoir amylolytique, mais non sa disparition. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que la ligature aseptique du canal pancréatique n'entraîne généralement aucun trouble durable chez l'animal. En ce qui concerne le lapin, on pourrait penser soit à l'hypertrophie de pancréas accessoire (Marassini), soit à la présence d'une fonction amylolytique, apanage des divers tissus de l'organisme, qui exerceraient leur influence compensatrice au cas où la glande pancréatique viendrait à s'atrophier progressivement.

CHAPITRE II

ÉTUDES sur DIVERSES MALADIES des ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Nous en avons exposé les symptômes dans nos articles de la *P. M. C.* qui forment un ensemble d une centaine de pages.

Nos recherches originales ont porté sur les points suivants : 1° étude générale de la leucocytose ; 2° étude de la leucémie et de la lymphadénie ; 3° étude des splénomégalies ; 4° étude des anémies pernicieuses ; 5° considérations sur la pathologie générale des organes hématopoiétiques.

A. — ÉTUDE GÉNÉRALE DE LA LEUCOCYTOSE

La myélémie. (N° 35.)

Examen clinique du sang. (N° 50.)

Leucocytose. (N° 51.)

Dans les articles précédents nous avons exposé, en nous tenant aux questions pratiques, les différentes méthodes d'examen du sang.

La leucocytose en clinique (1 vol., 180 p., Baillière, édit.). (N° 34.)

Ce mémoire, publié en collaboration avec M. P.-Emile Weil, a pour but de mettre en valeur les résultats pratiques fournis

par l'étude des variations leucocytaires au cours de diverses maladies.

Après deux chapitres consacrés à la numération qualitative et quantitative des globules blancs, nous exposons la séméiologie de la *leucocytose quantitative* (leucopénie, hyperleucocytose) et la séméiologie de la *leucocytose qualitative*, en insistant sur le diagnostic de la polynucléose, de l'éosinophilie, de la mononucléose, de la myélocytose et de la mastzellen-leucocytose. Nous établissons ensuite la valeur de la leucocytose au point de vue du pronostic général et du diagnostic de certaines affections : fièvres éruptives, états typhoïdes, purpuras, fièvres intermittentes, suppurations latentes, tumeurs malignes, affections nerveuses, maladies du sang, maladies des organes hématopoiétiques, affections chirurgicales diverses.

Nous exposons ensuite la signification de la leucocytose générale et locale, la physiologie générale des leucocytes, leurs caractères histochimiques et leur origine.

Nous arrivons dans un chapitre final aux conclusions suivantes : « Si les quelques formules hémoleucocytaires que nous avons isolées ont une importance indiscutable, à aucun degré elles n'ont la précision ni l'immuabilité d'équations mathématiques ; sans doute l'examen du sang permet généralement de reconnaître à lui seul la leucémie, le paludisme, la variole et, sans l'hématologie, jamais on n'aurait reconnu la leucémie aiguë. Mais, même dans ces cas, l'hématologiste pourrait parfois rester embarrassé si on lui demandait un diagnostic ferme en l'absence de tout renseignement clinique. D'une façon générale, l'examen des leucocytes reste un procédé de laboratoire propre à confirmer ou à modifier le diagnostic, mais non à l'édifier de toutes pièces. Mais parmi tant de moyens d'investigation il subsiste comme une méthode précieuse, qui, sans avoir la prétention de surpasser ni de suppléer les renseignements de la clinique, vient y ajouter des ressources et des documents nouveaux. »

B. — ÉTUDE DE LA LEUCÉMIE ET DE LA LYMPHADÉNIE

Articles : **Leucémie, lymphadénie.** (N°s 3 et 52.)

Ces articles constituent la mise au point et le résumé de nos connaissances sur ce sujet.

Un cas de leucémie aiguë. (N° 7.)

Il s'agissait d'un malade âgé de 35 ans qui succomba au bout de quinze jours, au milieu de phénomènes infectieux graves, sans aucune hémorragie et sans tuméfaction ganglionnaire appréciable. Pourtant la teinte blafarde de la face et des téguments et la décoloration des muqueuses plaidaient en faveur d'une anémie intense ; l'examen du sang donna les résultats suivants : globules rouges, 900.000 ; globules blancs, 80,000. Les examens des lames colorées montrèrent une prédominance marquée de lymphocytes gros et petits. C'est à peine si on trouvait de loin en loin quelques polynucléaires et quelques leucocytes dégénérés : les éosinophiles étaient absents, mais il existait quelques rares cellules, à noyau prenant les colorants d'une manière uniforme et entouré d'une mince zone de protoplasma ; peut-être s'agissait-il d'hématies nucléées. Les cultures du sang avaient donné des résultats négatifs. A l'autopsie on trouva un foie pâle semé de petits points blanchâtres et pesant 2.150 grammes. La rate, de coloration rosée, pesait 465 grammes et était également parsemée à la coupe de petits points blanchâtres ; les ganglions appartenant aux différents groupes formaient des amas visibles, certains éléments atteignant la grosseur d'une amande. Microscopiquement la moelle osseuse des ganglions lymphatiques et la pulpe splénique étaient visiblement hyperplasiées, l'hyperplasie portant sur les lymphocytes et les gros mononucléaires, le foie était congestionné et infiltré de lymphocytes, sans qu'on pût trouver nulle part de lymphomes organisés. Un fait extrêmement intéressant consistait

dans la présence au niveau du foie et des ganglions lymphatiques de grosses cellules atypiques, à noyau mûriforme et rappelant les grandes cellules de la moelle osseuse.

Tumeur du médiastin antérieur. (N° 5.)

Il s'agissait d'un homme de 43 ans, pâle et amaigri, très dyspnéique, atteint de pleurésie séreuse traitée par la thoracentèse qui donna issue à un litre de liquide, mais qui ne soulagea pas le malade. Au contraire, la dyspnée persista, le pouls devint filiforme et la mort survint après des phénomènes de collapsus cardiaque. Pendant les derniers temps, on avait perçu à la palpation une masse dure, irrégulière, située derrière la fourchette sternale et plongeant dans le médiastin.

A l'autopsie, on trouve une tumeur de coloration gris rosé, de consistance et de forme irrégulière, plus grosse que les deux poings, qui avait écarté les deux poumons et était venue s'appliquer directement contre la paroi thoracique antérieure. Les différents organes du médiastin antérieur, y compris le cœur et les gros vaisseaux, étaient perdus dans cette masse dont on pouvait toutefois les isoler assez facilement.

Macroscopiquement, la tumeur semblait formée d'une série de lobules gris rosé, entourés d'une gangue fibreuse commune; microscopiquement, ces îlots étaient formés d'un tissu réticulé très délicat, dans les mailles duquel étaient agglomérées des cellules lymphatiques de tous types, des plasmazellen, des cellules rameuses, des éosinophiles surtout abondants à la périphérie.

On remarquait enfin, irrégulièrement disséminées et plus abondantes en certains points de la préparation, de grosses cellules atypiques, à noyau volumineux, polylobé et à protoplasma abondant et légèrement basophile. La recherche du bacille de la tuberculose donna des résultats négatifs.

Cette observation est intéressante au point de vue clinique, car, malgré l'envahissement médiastinal, les signes spéciaux

de compression faisaient défaut. Le malade n'avait présenté ni œdème, ni cyanose, ni circulation collatérale, ni troubles nerveux, ni voussure thoracique. Sans la présence d'une tumeur rétrosternale, sans la dyspnée progressive et la pâleur un peu spéciale, on se serait contenté du diagnostic de pleurésie gauche, d'autant plus que ni la plèvre ni les ganglions lymphatiques n'étaient envahis. La tumeur n'est pas moins intéressante au point de vue microscopique, car son polymorphisme cellulaire, l'abondance du tissu fibreux, en font un type intermédiaire entre le tissu inflammatoire proprement dit et le tissu de tumeurs lymphadéniques : il s'agissait donc d'une tumeur à rapprocher de ces *granulomes malins* dont nous aurons l'occasion de parler plus loin.

De la lymphadénie lymphatique aleucémique. (N° 28.)

Grâce aux nombreux travaux parus dans ces dernières années, l'histoire clinique de la leucémie commence à être relativement bien connue. Les deux formes anatomiques, décrites par Ehrlich, sont aujourd'hui classiques et les termes de leucémie myélogène et de leucémie lymphatique ont été substitués aux anciennes dénominations de leucémie splénique et de leucémie ganglionnaire que Wirchow avait été le premier à proposer.

En revanche, la question de l'adénie constitue un problème nosographique auquel manque une solution satisfaisante.

On sait que, sous le nom d'adénie, Trousseau désignait un état pathologique spécial, caractérisé par une hypertrophie généralisée des ganglions superficiels ou profonds, par des productions lymphatiques dans différents organes, analogues à celles de la leucocytémie, par une hypertrophie inconstante du foie et de la rate, sans augmentation des globules blancs du sang.

Tandis que Trousseau faisait de l'adénie et de la leucocytémie deux affections distinctes et de nature différente, Wunderlich considérait la première comme une étape de la seconde.

C'est cette opinion qu'on accepte généralement aujourd'hui, à la suite du professeur Gilbert, qui décrit dans le *Traité de médecine*, en un seul article, la lymphadénie tantôt aleucémique et tantôt leucémique. Cependant, de nombreux travaux ont montré que, dans le cadre de l'adénie de Trousseau, étaient rangés de nombreux faits disparates, et que la définition de l'affection était trop compréhensive : c'est ainsi qu'on y a signalé des cas d'adénites généralisées chroniques, causées par divers agents infectieux, et surtout le bacille de Koch, des tumeurs ganglionnaires malignes généralisées, etc. La question offre une telle complexité que certains auteurs ont pu se demander, avec quelque apparence de raison, si la lymphadénie n'était pas toujours leucémique, et si les cas d'hypertrophie ganglionnaire généralisée sans leucémie n'étaient pas toujours, soit simplement des adénites chroniques, soit des tumeurs malignes sarcomateuses.

Nous rapportons plusieurs faits de lymphadénie aleucémique qui rentrent véritablement dans le cadre de la leucémie, et auxquels on pourrait réserver le nom d'adénie, si l'on tient à conserver la dénomination de Trousseau, en lui prêtant le sens de lymphadénie aleucémique. Nous joignons à une observation personnelle quelques cas bien étudiés, qui n'ont pas été utilisés par leurs auteurs au point de vue nosographique où nous nous plaçons.

Dans notre cas, il s'agissait d'un homme de 63 ans atteint de tumeurs ganglionnaires multiples avec anémie et hypertrophie spléno-hépatique ; l'examen du sang donnait les renseignements suivants : globules rouges, 1.387.000 ; globules blancs, 16.275, sur lesquels on comptait 20,68 polynucléaires neutrophiles, 63,93 mononucléaires, 4,77 grands mononucléaires, 10,34 petits lymphocytes et 0,53 éosinophiles. Le malade quitta l'hôpital et mourut en ville d'un abcès de la cuisse qui prit rapidement des allures gangreneuses.

Suivant l'importance qu'on attachera à la quantité des leucocytes contenue dans le sang, on groupera différemment les faits que nous avons rapportés. Si on considère que la lymphocy-

témie est seule intéressante, sans s'attacher au nombre des leucocytes, on réunira ces observations avec les faits de leucémie indéniable, dans un même cadre, sous un seul nom : soit leucémie lymphatique, soit lymphadénie lymphatique. Si on tient compte de l'importance de la leucocytose quantitative, on divisera, comme jadis, la lymphadénie en leucémique et aleucémique. Cette dernière façon de voir nous semble mieux justifiée, puisqu'une lymphadénie aleucémique, le plus souvent, demeure telle jusqu'à la fin de son évolution, sans que nous sachions pourquoi s'effectue ou ne s'effectue pas sa transformation en lymphadénie leucémique. Quoi qu'il en soit, seuls nous paraissent devoir être rangés dans la lymphadénie les cas d'hypertrophies ganglionnaires avec lymphocytémie, qu'ils s'accompagnent ou non d'hyperleucocytose.

Si on étudie les formules leucocytaires que l'on observe dans les fausses lymphadénies, c'est-à-dire dans les affections qui ressemblent cliniquement à la lymphadénie (sarcomes ganglionnaires d'une part, tuberculose d'autre part), on trouve des réactions sanguines tout à fait différentes.

Nous avons eu l'occasion d'examiner le sang dans deux cas de *sarcome primitif des ganglions* : chez le premier malade porteur de tumeurs ganglionnaires généralisées, le premier examen donna 22.350 globules blancs avec le pourcentage suivant : 77 polynucléaires, 20,9 mononucléaires, 2,1 éosinophiles ; au second examen un mois plus tard, 26,120 globules blancs avec 80 polynucléaires, 17,6 mononucléaires, 2,4 éosinophiles. Dans le deuxième cas, il s'agissait de tumeurs cervicales et médiastines ; les globules blancs s'élevaient à 11.350 ; la proportion des formes leucocytaires était la suivante : 75 polynucléaires, 23,5 mononucléaires, 1,5 éosinophiles.

L'examen du sang dans 5 cas de *tuberculose ganglionnaire à type lymphadénique* donna les résultats que nous réunissons dans le tableau ci-dessous :

	Globules blancs	Polynucléaires	Eosinophiles	Mononucléaires
	—	—	—	—
1er cas. Monet 17 ans.				
I	14.000	75,5	1,8	22,7
II	28.000	80,0	»	20,0
2e cas. Dars., 44 ans.	22.733	90,0	0,19	9,11
3e cas. Inn., 17 ans...				
I	10.520	65,14	1,09	23,77
II	12.600	70,0	1,0	29,0
III	?	57,5	2,1	40,5
4e cas. Berg., 41 ans.	16.000	78,52	1,29	20,19
5e cas. Bus., 22 ans...	8.184	78,4	2,0	19,6

De ces numérations, il ressort que les sarcomes ganglionnaires généralisés s'accompagnent d'une leucocytose oscillant autour de 20,000, réalisée par l'augmentation des polynucléaires, dont la proportion est de 75 et de 77 p. 100, avec persistance du taux normal des éosinophiles.

C'est la même formule que donne aussi la tuberculose ganglionnaire, qui prend si souvent la marque de l'adénie. La leucocytose y varie de 8,000 à 28,000 suivant les cas, et c'est toujours une polynucléose.

Si l'adénie ne renfermait que des adénites chroniques et des sarcomes ganglionnaires, outre les faits de lymphadénie lymphatique, la distinction clinique serait facile. Malheureusement, la question demeure obscure encore, à cause de l'existence de ce qu'on a appelé le lymphosarcome. Cette appellation mauvaise, qu'il faut supprimer, réunit artificiellement dans le même cadre des sarcomes et des lymphadénomes atypiques. Un de nos deux cas de sarcomes pourrait être qualifié de lymphadénome atypique, mais les formules leucocytaires sont semblables dans les deux cas. Par les réactions sanguines, comme par l'anatomie pathologique, le lymphadénome atypique rappelle peu la lymphadénie vraie, dont il faut le séparer, et se rapproche des sarcomes.

On voit l'intérêt qu'il y a à pratiquer dans tous les cas d'hypertrophie généralisée ganglionnaire un examen du sang, non seulement quantitatif, mais encore qualitatif. C'est ce dernier seul qui pourra faire découvrir la lymphadénie vraie.

Nous donnons ainsi à cette affection une base clinique et un substratum anatomique ferme, la lymphocytémie. On comprend que le processus pathologique qu'est la lymphadénie, quelles qu'en soient la cause et la nature réelles, détermine une réaction leucocytaire toujours semblable à elle-même, de même façon que les infections telles que le paludisme, la variole, ou que les tumeurs, telles que le carcinome ou le sarcome.

En somme, si l'on considère les cas où des tumeurs ganglionnaires généralisées se développent sans s'accompagner de leucémie ni de cancer, il est possible d'établir deux grandes catégories.

Tantôt l'examen qualitatif des globules blancs révèle une prédominance de formes lymphatiques (lymphocytémie). C'est à cette catégorie de faits que nous voudrions réserver le nom d'adénie, et si l'on tient à conserver ce terme ; il s'agit d'une affection très voisine de la leucémie lymphoïde, mais où les lésions sanguines sont restées incomplètes, soit qu'il s'agisse d'une leucémie parvenue seulement à son premier stade et qui se développera ultérieurement ; ces deux alternatives sont en rapport avec les observations des auteurs.

Contribution à l'étude de la leucémie des animaux (N° 36)

Un cas de leucémie myélogène chez le chien (N° 39)

Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde du chien (N° 40).

La leucémie chez les animaux (N°s 41 et 89)

Si, grâce aux descriptions de Nocard, l'histoire clinique de la leucémie animale est bien connue, les recherches microscopiques et hématologiques sont demeurées très incomplètes ; l'étude de 10 cas personnels dont 9 concernaient le chien et 1 le cheval, jointe à celle des travaux déjà publiés, nous a conduits à des constatations plus précises.

La leucémie lymphoïde existe chez le chien d'une manière

indiscutable : par exemple, chez l'un d'eux, porteur d'adénopathies volumineuses et de tumeurs mammaires multiples, nous avons compté 320.000 globules blancs, dont 90 °/₀ de lymphocytes et mononucléaires.

La leucémie myéloïde n'a pas encore, à notre connaissance, été décrite en médecine vétérinaire, mais nous avons eu l'occasion de caractériser un syndrome qui s'en rapproche ; il s'agissait de 3 chiens porteurs d'adénopathies multiples qui moururent à la suite d'une cachexie progressive ; chez l'un d'eux, on comptait 165,000 globules blancs, dont 93 polynucléaires et quelques rares cellules de Turk (mononucléaires basophiles non granuleux). A l'autopsie, l'hyperplasie généralisée des organes hématopoiétiques portait exclusivement sur le mononucléaire basophile non granuleux ; il s'agissait donc bien d'une réaction myéloïde, mais anatomiquement imparfaite et contrastant avec l'hyperleucocytose sanguine, qui portait sur l'élément adulte par excellence, à savoir le polynucléaire.

De l'étude microscopique de 2 cas concernant un chien et un cheval nous avons pu conclure qu'une hyperplasie lymphoïde généralisée des organes hématopoiétiques peut se traduire par une lymphocytose sanguine sans hyperleucocytose chez l'animal comme chez l'homme : à côté des *formes leucémiques* de la lymphomatose, il faut admettre l'existence d'une *forme aleucémique* produite par la même lésion initiale et se traduisant par les mêmes lésions sanguines, l'augmentation du nombre des leucocytes étant exceptée.

Nos recherches expérimentales ne nous ont donné aucun résultat digne d'être noté : le sang de nos animaux ne contenait pas de microbes et, pas plus que nos prédécesseurs, nous n'avons pu reproduire la maladie ; il s'agissait pourtant non pas d'inoculer la leucémie de l'homme à l'animal, mais bien d'un animal (chien) à un autre de même espèce ; ni l'injection intra-péritonéale ni l'injection intra-veineuse de sang défibriné, ni l'inoculation, soit sous-cutanée, soit intra-splénique, de fragments de tumeurs fraîchement extirpées, n'ont pu reproduire les lésions et encore moins les symptômes de l'affection.

C. — ÉTUDE DES SPLÉNOMÉGALIES

Splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang (N° 79)

En étudiant les différentes manifestations cliniques de la splénomégalie, nous avons été conduits, M. P.-Emile Weil et moi, à isoler un nouveau syndrome caractérisé cliniquement et surtout hématologiquement. Notre mémoire initial reposait sur douze observations, dont deux personnelles.

Cliniquement, l'affection diffère peu de ce qu'on a décrit comme anémie splénique ; le début est presque toujours insidieux ; les malades pâlissent et perdent graduellement leurs forces, toutefois l'amaigrissement ne fait pas partie des signes constants, et souvent le pannicule adipeux reste assez développé. A la pâleur intense des téguments, à la décoloration des muqueuses s'adjoignent fréquemment des bruits de souffle dans les vaisseaux du cou ou bien au niveau de divers orifices cardiaques ; les hémorragies ne sont pas rares (épistaxis, stomatorragie, hémorragie rétinienne) ; la splénomégalie est constante et peut même acquérir un degré tel que c'est le premier symptôme qui attire l'attention.

Les lésions du sang sont si spéciales qu'elles servent à caractériser la maladie ; les globules rouges sont en général diminués de nombre, sans qu'une hypoglobulie excessive soit de règle ; on peut noter de la polychromatophilie et diverses déformations globulaires ; mais la lésion caractéristique réside dans la présence en proportion considérable d'hématies nucléées, parmi lesquelles les mégaloblastes et les formes mitosiques se retrouvent d'une manière constante ; le taux des leucocytes est tantôt normal, tantôt augmenté, sans que cette augmentation atteigne jamais celle observée en cas de leucémie ; la myélocytose est constante, la proportion des mononucléaires éosinophiles et les mononucléaires basophiles non granuleux peuvent se rencontrer en faible proportion.

L'hépatomégalie est fréquente sans qu'il y ait jamais d'ictère ; en revanche, les ganglions lymphatiques ne sont jamais augmentés de volume ; la fièvre est très variable et peut manquer.

Après un début dont la date est difficile à préciser, l'affection une fois à la période d'état suit une marche généralement rapide ; au bout d'un an, parfois même après quelques semaines, la mort survient dans le marasme ; sur 12 cas, 9 se sont terminés par la mort, 2 n'ont pas été suivis, et un seul concernait un malade qui présentait des symptômes très atténués.

Bien que les renseignements anatomo-pathologiques fournis par les auteurs soient souvent incomplets, il semble que l'hyperplasie à type myéloïde de la rate et de la moelle osseuse soit la caractéristique anatomique de la maladie.

La classification nosographique du syndrome isolé par nous est des plus délicates et, nos observations personnelles mises à part, celles des auteurs ont reçu des dénominations très variées. Il ne peut s'agir ici d'anémie pernicieuse, car la splénomégalie fait en pareil cas défaut et la réaction myéloïde du sang est moins intense, surtout en ce qui concerne la réaction normoblastique. Les ressemblances avec la leucémie myélogène sont évidentes ; mais l'absence d'hyperleucocytose permet d'éliminer ce diagnostic ; resterait l'anémie splénique, mais sous ce titre on a décrit des affections très disparates et qui ressortissent certainement à plusieurs entités morbides. Si l'on ajoute à cela que la réaction myéloïde du sang a pu être observée en cas de sarcomatose généralisée, de cancer du pylore, de squirrhe de la mamelle, et que, dans nos cas aucune étiologie satisfaisante ne pouvait être adoptée, nous avons été amenés à proposer simplement le titre de *splénomégalie avec anémie et myélémie*, comme servant à caractériser anatomiquement et cliniquement les faits, sans préjuger de leur nature véritable.

Splénomégalie chronique avec anémie et myélémie (forme infantile) (N° 34).

La publication précédente concernait des cas observés chez l'adulte ; de l'étude personnelle de deux cas, dont l'un avec autopsie, nous avons pu conclure que le même syndrome s'observait chez le nourrisson. A une splénomégalie intense accompagnée d'anémie, s'ajoutait une réaction sanguine portant sur les myélocytes et surtout sur les hématies nucléées, avec hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse et de la rate ; de tels faits restent exceptionnels dans la première enfance ; car, outre qu'à cet âge, toutes les splénomégalies ne s'accompagnent pas de myélémie, cette myélémie, quand elle est isolée, n'atteint jamais l'intensité observée chez nos malades. L'affinité du syndrome avec la maladie de von Jaksh et de Luzet n'est pas douteuse au point de vue clinique et reste probable au point de vue hématologique ; malheureusement la description anatomique de ces auteurs, vu l'ancienneté de leurs travaux, est demeurée incomplète et leurs constatations hématologiques n'ont pas une suffisante précision.

Notes sur la splénomégalie avec anémie et myélémie (N° 38).

Grâce aux travaux de divers auteurs, parus après les nôtres et à l'étude de cas récents, il nous a été possible d'apporter plus de précision dans la classification des faits ; en ce qui concerne le nourrisson, la syphilis héréditaire joue un rôle évident, prouvé par l'efficacité du traitement mercuriel ; on a pu également incriminer avec raison le paludisme ; chez l'adulte, nous avons observé le syndrome au cours d'une tuberculose primitive de la rate.

Restent les cas où l'affection semble primitive en apparence, bien qu'il soit possible d'incriminer les tumeurs primitives ou secondaires des organes hématopoiétiques ; les formes dites primitives se rapprochent manifestement et de la leucémie

myélogène et de l'anémie pernicieuse, entre lesquelles elle constitue comme une forme intermédiaire ; peut-être la myélomatose aleucémique pourraît-elle être incriminée ; pourtant les lésions prédominantes de la série rouge médullaire et les réactions myélocytaires qualitativement et quantitativement incomplètes assignent à la maladie une place distincte.

Splénomégalie avec anémie et lymphocytémie (N° 31).

Il s'agissait de deux nourrissons atteints d'anémie et porteurs de grosses rates ; les lésions sanguines se caractérisaient par une hypoglobulie manifeste, avec absence presque complète d'hématies nucléées ; les globules blancs étaient en nombre normal, mais l'on comptait chez notre premier malade 73 et chez le second 67 lymphocytes et mononucléaires non granuleux pour 100 ; leucocytes, proportion très supérieure à la lymphocytose observée normalement chez le nourrisson et qui ne dépasse pas 60 p. 100 ; il s'agissait vraisemblablement du syndrome clinique décrit par von Jaksh et Luzet ; mais ici l'anémie s'accompagnait de lymphocytémie, tandis que, dans la plupart des cas, c'est la myélémie que l'on observe.

De nos études sur les splénomégalies infantiles nous avons été amenés à tirer les conclusions suivantes :

1° En premier lieu, les splénomégalies de l'enfance ne déterminent pas toutes la myélémie. Tantôt les lésions des leucocytes sont nulles bien qu'il y ait anémie prononcée ; ailleurs il y a polynucléose (Cima, obs. 19). Dans certains cas l'anémie et la tumeur splénique s'accompagnent d'une lymphocytose atteignant 70 °/₀ (cas personnels) ;

2° La question des *anémies de l'enfance* reste encore très obscure, surtout en ce qui concerne les formes graves. L'anémie dite pernicieuse est exceptionnelle chez le nourrisson et dans toute la littérature médicale, on n'en compte actuellement que de rares cas dont l'hématologie reste indécise. Cliniquement, il n'y a pas de splénomégalie ; d'autre part, les

lésions principales semblent porter sur les globules rouges, dont la raréfaction et les déformations sont poussées à l'extrême, tandis que les hématies nucléées restent en petit nombre. Dans l'anémie avec splénomégalie, il n'y a pas parallélisme nécessaire entre la diminution des érythrocytes et l'apparition des myélocytes ; de plus, les normoblastes s'y montrent plus nombreux que dans aucune autre affection. Peut-être certains cas d'anémie simple avec splénomégalie, décrits par M. Audéoud dans un chapitre spécial, devraient-ils être considérés comme un stade primitif pouvant mener à la myélémie, les observations sont encore insuffisantes à justifier cette supposition ;

3° La myélémie reste exceptionnelle dans la première enfance, bien qu'au premier abord le retour des organes hématopoiétiques à l'état fœtal doive se traduire aussi facilement par les altérations leucocytaires que par celles des globules rouges. Tous les auteurs ont insisté sur ce fait que, dans le sang normal du nourrisson, il n'existe pas de myélocytes et qu'ils n'y apparaissent qu'exceptionnellement et en petit nombre dans certaines formes graves de la pneumonie ou de la diphtérie (Engel) ; par contre, la variole et la varicelle provoquent leur exode dans le torrent circulatoire de façon aussi constante que chez l'adulte (P.-Emile Weil).

En considérant l'ensemble des faits, l'on voit que la myélémie existe surtout dans les cas répondant à l'anémie splénique de von Jaksh, compliqués ou non de syphilis et de rachitisme. Loos, sur 257 malades chez lesquels fut pratiqué un examen hématologique complet, n'a rencontré les mastzellen que 14 fois : 7 fois dans l'anémie splénique, 4 fois dans la syphilis héréditaire, 2 fois dans le rachitisme, 1 fois dans un cas d'ostéomyélite avec septicémie ; la présence des myélocytes dans le sang ne constitue donc pas un fait banal, et son association à la splénomégalie peut donc servir à caractériser un syndrome spécial.

Nous pensons donc que l'hématologie, loin d'apporter la confusion dans le groupe de l'anémie splénique, peut servir,

au contraire, à en séparer toute une catégorie de faits constituant un syndrome spécial. En cela, nous sommes pleinement de l'avis des auteurs anglais (Fowler, Melland), et en contradiction avec Fischl, qui dénie aux anémies de l'enfance toute spécialisation hématologique.

Quant à l'affinité du syndrome isolé par nous avec la maladie de von Jaksh et de Luzet, elle ne nous semblerait pas douteuse, si ces auteurs avaient pu en préciser les caractères anatomiques. Malgré ces lacunes, ils nous ont donné une description clinique si parfaite, ils nous ont si bien montré les relations de l'anémie pseudo-leucémique infantile et de la leucémie, que le type de la maladie créé par eux reste intangible, malgré les nombreuses discussions qui se sont élevées à ce sujet. Seul le titre qu'ils ont proposé nous semble devoir être modifié : car le terme d'anémie splénique a été employé dans des acceptions trop différentes pour qu'il puisse être maintenu ; d'autre part, l'épithète de pseudoleucémique nous paraît inutile, parce qu'elle manque de précision

Le titre que nous proposons présente l'avantage de correspondre aux symptômes cardinaux de l'affection, sans préjuger s'il faut y voir un syndrome ou une véritable entité morbide, et s'il s'agit d'une affection indépendante ou non de la leucémie.

De plus, l'examen du sang permet de séparer dans la maladie de von Jaksh-Luzet deux formes : l'une d'elles reste seule encore fermement établie : c'est la splénomégalie avec anémie et myélémie. L'autre forme, pour avoir définitivement droit de cité, attend une étude plus approfondie et des observations plus nombreuses. Les rares faits que nous avons réunis pourraient nous autoriser à admettre l'existence d'une « splénomégalie avec anémie et lymphocytémie », caractérisés par la lymphocytose, les hématies nucléées restant rares ou manquant entièrement ; mais l'existence de cette seconde forme, dont l'analogue se retrouve chez l'adulte, ne repose encore que sur le seul examen du sang. Nous n'en connaissons actuellement pas une observation suivie d'autopsie (1).

(1) Plusieurs observations ont été publiées depuis.

Ces deux affections, apparentées aux leucémies, l'une à la leucémie lymphoïde, l'autre à la leucémie myéloïde, n'appartiennent pas exclusivement à la pathologie du premier âge ; on retrouve les mêmes types chez l'adulte ; mais des particularités, tant cliniques qu'étiologiques, nécessitent la création de formes infantiles dans l'étude de ces splénomégalies.

Diagnostic des splénomégalies chroniques. (N° 42.)

Comme les ganglions lymphatiques et les organes similaires, la rate paraît destinée à s'hypertrophier sous l'influence de divers processus néoplasiques ou inflammatoires ; tout la prédispose à subir une telle modification, et sa structure intime, et son rôle macrophagique, et ses relations physiologiques avec le foie ou l'intestin, et sa riche circulation lacunaire, grâce à laquelle les phénomènes congestifs amèneront mécaniquement une distension plus ou moins considérable. Ceci nous explique la fréquence et même la banalité des splénomégalies au cours des maladies infectieuses aiguës, si l'on excepte, par exemple, la dothiénentérie, le paludisme, le typhus récurrent, qui retentissent sur le viscère avec une intensité toute spéciale.

Il existe cependant une série d'états chroniques où la splénomégalie n'est plus transitoire, mais durable, et où, par son importance, elle domine presque les autres symptômes. Le classement de pareils faits représente actuellement l'un des problèmes les plus difficiles de la pathologie, tant par la diversité des observations que par celle de leur interprétation.

Dans notre revue générale, nous nous sommes attachés, M. Weil et moi, à caractériser les différentes splénomégalies chroniques, telles qu'elles se présentent en clinique, en éliminant les théories mal établies et en négligeant une bibliographie dont les détails complets obscurciraient inutilement notre description.

Après avoir insisté sur les symptômes qui caractérisent les

splénomégalies et permettent de ne pas les confondre avec les tumeurs des autres organes, nous avons passé en revue les différents syndromes dont elles font partie et que nous avons classés en : *syndrome spléno-adénique*, *syndrome spléno-hépatique*, *syndrome splénique pur*.

Cette énumération nous a conduits à reconnaître si, grâce aux progrès de l'exploration hépatique et sanguine, grâce à une recherche approfondie des antécédents du malade et des lésions concomitantes, il est possible de séparer des syndromes ayant une certaine cohésion; bien souvent aussi l'opinion du clinicien pourra demeurer hésitante et son diagnostic ne reposer que sur des hypothèses ; tout au plus devra-t-il se contenter de limiter la tumeur à la rate, heureux quand une vérification ultérieure n'aura pas démontré le mal-fondé de ses suppositions. Les signes locaux mis à part, la pathologie splénique ne vaut surtout que par son retentissement sur les fonctions d'autres organes ou par sa dépendance vis-à-vis de processus généraux. Il y aurait même un parallèle à établir entre la nosographie des ganglions et de la rate : les adénites et les splénites sont des affections presque toujours secondaires, quelques rares néoplasies ou kystes représentant seuls, du moins à l'heure présente, les lésions nettement originales de ces organes. Nous ne nous sommes donc pas dissimulé les difficultés que présentait la classification clinique des splénomégalies chroniques, tant au point de vue de la réalité que de la théorie des faits; toutefois la division en trois grands syndromes : spléno-adénique, spléno-hépatique, splénique pur, malgré les redites qu'elle nous imposait, nous a paru amplément justifiée par la clinique; c'est même la seule actuellement possible, car la question des splénomégalies primitives ou des splénites toxi-infectieuses chroniques ne nous paraît pas pouvoir être résolue encore au lit du malade.

En dépit de ces obstacles, le diagnostic des splénomégalies peut dominer leur pronostic. L'examen du sang donne, en certaines circonstances, des résultats décisifs et devrait toujours être systématiquement pratiqué. Indépendamment de celles qui

relèvent de la leucémie, toutes les tumeurs spléniques se rattachant de près ou de loin à la lymphadénie ont une évolution spécialement grave et plus ou moins rapidement mortelle, quelle que soit la thérapeutique instituée. D'une façon générale, toute splénomégalie entraîne un pronostic réservé, même si la nutrition du malade reste satisfaisante, et fatalement, à un moment donné, se posera la question de l'intervention chirurgicale (Nos 81-84).

Traitement des splénomégalies. — Indications opératoires au cours des maladies chroniques de la rate.

Parmi les fonctions diverses de la rate, aucune ne présente une importance telle que la suppression de l'organe, chez l'homme ou chez l'animal, puisse entraîner par elle-même la mort ou tout au moins quelques troubles sérieux. C'est pourquoi, à l'inverse de celle d'autres viscères (foie, rein, etc.), l'insuffisance physiologique de la rate ne se révèle au clinicien par aucun syndrome caractéristique, susceptible d'être combattu par des moyens rationnels.

Il existe pourtant des méthodes générales (hygiène, opothérapie, agents médicamenteux, médications spécifiques par le mercure ou la quinine, radiothérapie) que nous avons passées en revue dans notre article du *Traité de thérapeutique* et dont nous avons étudié les applications aux différentes variétés de splénomégalie.

Pathologiquement parlant, la rate peut devenir nocive pour plusieurs raisons : tout d'abord, par ses dimensions anormales, elle agit mécaniquement en comprimant les organes voisins ou gêne le malade par les douleurs persistantes dont elle est le siège ou bien par son poids même ; en outre, certaines complications (ptose, rupture, suppuration, etc.) peuvent revêtir un caractère d'extrême gravité ; enfin le tissu splénique devient souvent le réceptacle d'agents figurés, de cellules néoplasiques ou même de substances toxiques susceptibles de produire les désordres les

plus sérieux. Aussi, faute de pouvoir agir par les moyens médicaux, est-on amené à se demander si l'extirpation de l'organe ne pourrait, dans certains cas, représenter le traitement de choix. Dans un article spécial nous avons réuni et discuté les statistiques des différents auteurs, concernant les différentes lésions spléniques. Nous arrivons à cette conclusion qu'il convient d'épuiser les diverses méthodes de thérapeutique générale et, si les symptômes locaux ne s'aggravent pas et si l'état des forces reste satisfaisant, de se borner à l'expectation armée. Mais, si on voit l'économie faiblir, l'anémie et la tumeur progresser, on pourra proposer le traitement chirurgical, sauf dans le cas de leucémie ou d'affection similaire où les résultats sont déplorables.

La lecture des travaux récents montre à quel point les perfectionnements techniques ont amélioré les résultats opératoires ; l'œuvre médicale aura été de contribuer à rendre la pathologie splénique un peu moins inintelligible et de proposer une classification des faits qui, pour être provisoire, n'en constitue pas moins un sérieux progrès.

D. — ÉTUDE DES ANÉMIES PERNICIEUSES ET DES DIFFÉRENTES MALADIES DU SANG

Anémie pernicieuse à rémission. (N° 46.)

En collaboration avec MM. Enriquez et Rathery, nous avons rapporté l'observation d'un malade ayant succombé aux suites d'une anémie pernicieuse dite *cryptogénétique*, mais qui, loin de suivre une progression régulière, comme c'est l'habitude, présenta une rémission de plusieurs mois, sous l'influence du traitement par la moelle osseuse, rémission assez longue pour avoir fait espérer un moment la guérison complète.

Notre observation, qui doit être rapprochée de celles apportées par MM. Ménétrier, Vaquez et Aubertin démontre bien qu'il est nécessaire d'opposer cliniquement, à la forme véritablement progressive et continue de l'anémie pernicieuse, une autre forme où

la maladie, avant d'aboutir à l'issue fatale, procède par étapes entrecoupées de rémissions plus ou moins longues ; en présence d'une anémie qui, en dehors de toute cause appréciable, revêt le type dit pernicieux, le pronostic doit donc rester réservé et l'on ne saurait considérer comme la guérison définitive ce qui n'est le plus souvent qu'une amélioration trompeuse et passagère.

Le sang de notre malade ne montra qu'une myélémie peu marquée, mais, en revanche, la prolifération médullaire était manifeste et portait sur les éléments relativement différenciés (normoblastes, myélocytes granuleux), comme aussi sur les éléments primordiaux.

Notre observation ne pouvait donc en aucune façon concerner l'anémie aplastique, caractérisée par l'atrophie souvent complète du tissu hématopoiétique ; il s'agissait bien d'anémie plastisque, forme caractérisée non par l'intensité, mais seulement par l'existence de la réaction myélémique ; si relative que puisse donc paraître en certains cas l'épithète de plastique attribuée à une anémie grave, elle a le mérite de s'opposer à celle d'aplastique comme un fait positif à un fait négatif, et le terme d'hypoplastique proposé par M. Chauffard devrait en réalité s'appliquer non à l'exception, mais à la majorité des cas d'anémie pernicieuse avec réaction sanguine ; évidente ou discrète, cette réaction révèle l'effort défensif de l'organisme et permet d'espérer des rémissions même passagères, qui font défaut en cas d'anémies aplastiques.

Un cas d'anémie pernicieuse avec réaction spéciale du sang et de la moelle osseuse. (N° 44.)

Lymphomatose aleucémique ou anémie pernicieuse (en collaboration avec MM. Lesné et Lœderich. (N° 45.)

Il s'agissait d'un jeune homme de 27 ans qui succomba aux suites d'une anémie pernicieuse à marche rapide ; le sang con-

tenait 690.000 globules rouges et 3.900 globules blancs, dont 11 polynucléaires neutrophiles et 89 mononucléaires non granuleux dont 7 basophiles : il n'y avait ni myélocytes granuleux ni hématies nucléées ; l'autopsie ne permit de trouver aucune lésion pouvant expliquer l'anémie, nulle part il n'existait de traces de tumeur, le système osseux était également indemne, les organes ne présentaient aucune altération digne d'être notée, sauf la moelle osseuse qui se trouvait en réaction marquée, réaction portant non sur les éléments ordinaires (myélocytes granuleux, hématies nucléées), mais sur les mononucléaires non granuleux, sur les lymphocytes et sur les mononucléaires basophiles non granuleux.

S'agissait-il d'anémie pernicieuse proprement dite ou bien d'une lymphadénie atténuée ? On sait qu'il existe dans la littérature médicale un certain nombre de cas de lymphomatose leucémique ou aleucémique ayant évolué sans tumeur apparente, tandis que le sang offrait des lésions caractéristiques ; l'autopsie n'en révèle pas moins au niveau des divers organes l'existence de lymphomes microscopiques ; rien de pareil n'existait dans notre cas ; il faut donc admettre l'existence d'une anémie pernicieuse, mais d'une espèce particulière ; c'est qu'en effet il ne s'agit pas ici d'une anémie pernicieuse dite *plastique*, où la réaction myélémique est plus ou moins accentuée, ni de la variété *aplastique* où cette myélémie est absente, mais où la moelle est réduite à une masse graisseuse dépourvue de cellules et donnant sous le microscope l'aspect de la moelle de sureau. Nous sommes donc amenés à conclure que chez nos malades l'anémie a été aplastique si l'on considère les lésions médullaires : mais, ici, la réaction a été avortée pour ainsi dire et n'a porté que sur les éléments primordiaux, lymphocytes et myélocytes basophiles non granuleux, éléments qui, s'ils représentent la partie vraiment embryonnaire du tissu hématopoiétique, en constitueraient aussi *l'ultimum moriens*.

Articles : **Anémie pernicieuse.** (N° 54.)
Anémie. (N° 55.)
Chlorose. (N° 56.)
Polyglobulie. (N° 57.)
Hémophilie. (N° 58.)

Nous résumons l'état actuel de ces diverses questions, insistant en particulier sur le rôle de la tuberculose dans l'éclosion de la chlorose ; sur les différentes variétés hématologiques des anémies graves. Nous faisons remarquer aussi combien artificielle est la division des anémies pernicieuses en essentielles et en symptomatiques, les unes et les autres étant toujours, en réalité, secondaires.

Cancer latent de l'estomac à forme anémique. (N° 62.)

Anémie pernicieuse et cancer gastrique (N° 63.)

(En collaboration avec M. Gy)

Il s'agissait d'un malade âgé de 44 ans, ancien mineur, qui entra à l'hôpital pour des symptômes digestifs vagues accompagnés d'une anémie intense ; on comptait 6,000 globules blancs, 650,000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0,48 et un taux d'hémoglobine de 7 p. 100 ; il n'existait aucun trouble gastrique appréciable, sinon quelques vagues douleurs abdominales ; les vomissements faisaient presque totalement défaut et l'appétit était relativement conservé ; toutefois, dans les selles, qui parfois étaient noirâtres, l'épreuve de Weber montra fréquemment la présence d'une faible quantité de sang ; le malade succomba au milieu de phénomènes d'anémie intense et d'anasarque généralisée. A l'autopsie, on trouva un cancer colloïde de la face antérieure et de la petite courbure de l'estomac, cancer ayant également intéressé le pylore, mais n'ayant pas, peut-être à cause de son peu de consistance, réalisé l'occlusion

ni le rétrécissement de cet orifice. Ce cancer ne s'était manifesté ni par des signes de tumeur perceptible à la palpation, ni par des signes de généralisation ; en revanche, il s'était accompagné d'anasarque, sans albuminurie, et surtout d'une anémie telle, qu'elle simulait l'anémie pernicieuse primitive ou maladie de Biermer. D'ailleurs, l'examen du sang plaidait en faveur d'un tel diagnostic comme aussi l'examen de la moelle osseuse fémorale recueillie à l'autopsie et qui montrait une prolifération cellulaire très abondante, portant plus encore sur les mononucléaires granuleux et les lymphocytes que sur les éléments de la série rouge. L'examen des faits précédents et des travaux épars dans la littérature médicale nous a conduits à étudier d'une façon générale cette forme anémique du cancer gastrique, si bien étudiée en France par le professeur Hayem, et à rechercher si elle peut cliniquement et hématologiquement se distinguer de la maladie de Biermer proprement dite.

Nous avons passé en revue les symptômes communs aux deux maladies, et nous avons dû reconnaître qu'il n'en est aucun qui puisse servir à les différencier. Seul un syndrome constitué par l'association d'une déglobulisation excessive d'une leucocytose dépassant 15.000, d'une valeur globulaire inférieure à 0,50, l'aiderait en faveur de la néoplasie, si sa rareté n'en venait considérablement diminuer la valeur ; l'amaigrissement excessif peut également faire défaut en pareil cas. En revanche, la présence continue de traces de sang dans les selles aurait une plus grande valeur, encore n'est-elle pas toujours pathognomonique. Aussi ne peut-on s'étonner de voir un anémique soumis à la laparotomie ou bien une contracture pylorique en imposer un moment pour une tumeur.

Certains auteurs ont même admis l'association réelle des deux maladies ; en fait, l'analyse de nombreuses observations nous a démontré la prédominance de l'anémie ou son indépendance vis-à-vis des troubles dus au cancer et le traitement approprié (par l'arsenic ou la moelle osseuse) a pu suspendre et même enrayer pendant plusieurs semaines les progrès de la déglobulisation.

En résumé, ni l'examen du sang, ni les symptômes cliniques, ni les considérations théoriques ne peuvent servir à caractériser la maladie de Biermer, qui perd tous les jours comme entité morbide ce qu'elle gagne comme syndrome ; qu'elle relève du cancer, du bothriocéphale, du saturnisme, d'une intoxication ou d'une infection, l'anémie pernicieuse progressive, dans sa forme plastique tout au moins, nous apparaît comme secondaire à la destruction des hématies, et le terme de protopathique ne peut s'appliquer que provisoirement aux anémies dont la cause nous reste cachée ; c'est là une opinion que nous partageons avec beaucoup d'auteurs, et nous admettons avec Hayem que « la formule hématique n'est pas dans ces formes extrêmes d'anémie la clef du diagnostic » ; c'est sur des considérations d'étiologie que celle-ci doit reposer.

PATHOLOGIE GÉNÉRALE DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES (1)

Lymphadénie typique. (N° 74.)

Lymphadénie atypique. (N° 75.)

La lymphadénie (Notions de pathogénie générale). (N° 76.)

Il est peu de tissus dont la prolifération pathologique ait prêté autant à la controverse que celle du tissu hématopoiétique. La variété des cellules qui le composent à l'état normal, l'incertitude où l'on est resté pendant longtemps au sujet de leur filiation n'ont pas peu contribué à l'éclosion de discussions ardentes et de théories innombrables, témoin l'amas énorme de matériaux dont dispose aujourd'hui la littérature médicale ; amas d'ailleurs assez disparate, car les techniques modernes, de jour en jour plus perfectionnées, font apparaître bien des

(1) Ces questions étant à peine traitées dans la majeure partie des ouvrages classiques français, nous avons cru devoir citer presque *in extenso* nos articles.

lacunes dans les travaux anciens ; d'autres faits, de date récente et d'un intérêt capital, restent encore isolés ; les auteurs ont désigné sous des noms dissemblables un même élément histologique ou un même syndrome clinique ; réciproquement, un même terme a reçu les acceptions les plus diverses.

Si l'on joint à cela l'inconstance ou bien la variabilité des réactions sanguines, la multiplicité des organes intéressés, l'absence de toute étiologie satisfaisante, on peut concevoir aisément que la lymphadénie représente un des problèmes les plus épineux de la pathologie générale.

Pourtant, si incomplète qu'elle puisse être dans ses détails, si réservée qu'elle doive être dans ses conclusions, une classification même provisoire ne s'en impose pas moins pour l'histologiste comme pour le médecin. Nous avons cru pouvoir la tenter, en nous appuyant sur nos recherches et celles de nos collaborateurs, comme aussi sur celles d'autres auteurs, au premier rang desquels nous citerons Gilbert, Dominici, Pappenheim. A notre avis, étant donnée l'imperfection de nos connaissances, une telle classification ne peut guère se fonder, pour l'instant, que sur l'anatomie microscopique et sur la morphologie cellulaire. A la lumière de l'une et de l'autre, une première distinction apparaît comme nécessaire, et, si l'on désigne sous le nom, un peu vague, mais consacré par l'usage, de *lymphadénie*, l'ensemble des tumeurs primitives du tissu hématopoiétique, deux circonstances doivent être envisagées : 1° ou bien il s'agit d'une prolifération cellulaire portant sur les éléments du tissu adulte ou embryonnaire normal : *lymphadénie typique* ; 2° ou bien le processus quittant le caractère hyperplasique proprement dit, revêt le caractère d'une prolifération cellulaire composite, dont la structure n'affecte plus que des rapports lointains avec celle du tissu normal et capable d'ailleurs de se transformer en néoplasie à tendance envahissante dont l'évolution présente une malignité spéciale : on peut dire qu'il s'agit alors de *lymphadénie atypique*. Ainsi naissent les deux grandes variétés que nous allons successivement étudier.

I. — Lymphadénie typique.

Au point de vue cytologipue, les belles recherches d'Ehrlich avaient séparé le tissu *myéloïde* (hématies nucléées, myélocytes) du tissu *lymphoïde* composé de gros mononucléaires non granuleux et de lymphocytes, celui-là concentré chez l'adulte au niveau de la moelle osseuse, celui-ci localisé principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les corpuscules de la rate. La prolifération excessive du premier causait la leucémie myélogène à siège primitivement médullaire ; celle du second avait pour conséquence la leucémie lymphatique à siège primitivement ganglionnaire et à métastases consécutives. Mais vinrent les travaux de Dominici, de Hirschfeld, de Pappenheim qui affirmèrent la présense du tissu myéloïde (en puissance) dans la pulpe splénique, le foie, les sinus ganglionnaires, celle du tissu lymphatique au niveau de la moelle osseuse et, d'une manière générale, l'existence d'un tissu hématopoiétique indifférent, « ubiquitaire », siégeant surtout autour des vaisseaux et susceptible de proliférer à l'état pathologique. D'un autre côté, l'examen du sang, systématiquement pratiqué, révélait la présence d'une lymphocytose, d'une myélémie aleucémiques, qualitativement analogues à celles qui caractérisaient les leucémies correspondantes ; bien plus, l'examen histologique des organes atteints décelait en pareil cas des lésions identiques à celles de la vraie leucémie. Ainsi cette dernière, de phénomène essentiel, devenait symptôme contingent ; au premier rang se plaçait dorénavant la lésion initiale, généralisée ou non, du système hématopoiétique, et sons un nom différent, était ressuscitée l'ancienne diathèse lymphogène de Jaccoud et Labadie-Lagrave.

En même temps, les travaux de Dominici, puis de Pappenheim, Nægeli, etc., établissaient la filiation leucocytaire et complétaient les données d'Ehrlich, en arrivant à cette conclusion que globules rouges, lymphocytes, éléments granuleux ou non, reconnaissaient pour souche un élément basophile non granuleux, à noyau plus clair que le protoplasma, regardé par

les unicistes comme engendrant les deux séries lymphoïde et myéloïde (*macrolymphocyte, cellule lymphoïde indifférente, cellule primordiale, gonocyte*), correspondant, au contraire, pour les dualistes, à deux cellules primitives, voisines en apparence, mais, morphologiquement ou tout au moins fonctionnellement, dissemblables : d'une part, le *lymphoblaste* ou la *lymphogonie* ; d'autre part, le *myéloblaste* ou la *myélogonie*. Ainsi, aux deux tissus primitivement séparés par Ehrlich est venu s'en adjoindre un troisième, tissu primitif en quelque sorte, qui ne diffère pas essentiellement des deux autres, mais constitue leur état véritablement embryonnaire et représente ou non leur souche commune, suivant la théorie adoptée. A chacun de ces trois tissus correspond un type histologique d'hyperplasie diffuse qui prendra le nom de *lymphocytome*, de *myélome* ou de *macrolymphocytome*, se traduisant dans le sang par des lésions qui constitueront respectivement la lymphocytémie, la myélémie et la macrolymphocytémie ; chacun de ces trois types offrira les variétés les variétés leucémique, subleucémique et aleucémique (Türk), suivant que l'hyperleucocytose sera excessive, modérée ou bien fera défaut. Enfin les travaux récents nous ont appris que le *chlorome* ou cancer vert d'Aran ne représentait qu'une dégénérescence particulière, mais rare, du tissu lymphadénique ; aussi distinguera-t-on une forme chloromateuse de lymphadénie et une autre non chloromateuse.

a) Lymphocytomatose typique. — 1° La *variété leucémique* correspond à la leucémie lymphoïde telle qu'elle est décrite par les auteurs Aux formes ganglionnaires, splénoganglionnaires ou généralisées qui sont les plus fréquentes, vient s'adjoindre la forme splénique, plus rare, la maladie étant révélée par une splénomégalie isolée. D'autres fois, il n'existe aucune tumeur appréciable et le processus atteint exclusivement la moelle osseuse : c'est la forme médullaire ou myélogène. D'une manière tout à fait exceptionnelle, la moelle pourrait rester intacte.

2° La *variété sub-leucémique* est comparable dans ses

grandes lignes à la précédente avec laquelle elle se confond insensiblement.

3° La *variété aleucémique* est une des plus intéressantes, car elle répond à la maladie autrefois érigée en entité morbide sous le nom de *pseudo-leucémie*, entité que les hématologistes sont à peu près unanimes à rejeter aujourd'hui, car le syndrome ne doit être regardé nosographiquement que comme un cas particulier de la lymphocytomatose, avec cette considération que l'hyperplasie se montre plus souvent localisée à un groupe d'organes et peut laisser la moelle intacte. C'est surtout sous la forme d'adénites chroniques multiples ou localisées en apparence à certaines régions (la région cervicale principalement) que se manifeste le processus qu'on désignait autrefois sous les noms de maladie de Hodgkin ou d'adénie (Trousseau) ; mais il existe des formes généralisées cliniquement analogues à la leucémie. La rate seule peut être intéressée, d'où la forme splénomégalique. Très rarement, la moelle seule est atteinte ; telle est la forme médullaire décrite par Senator, Rubinstein : il s'agit alors d'une anémie grave ne s'accompagnant d'aucun phénomène osseux. Il existe également une lymphocytomatose aleucémique cutanée ; l'observation de Hodara correspond à un cas de mycosis fongoïde.

Toutes ces observations ont comme caractère commun la présence d'une lymphocytémie sans augmentation du nombre des globules blancs et même parfois avec une leucopénie véritable ; certains auteurs admettent pourtant que les lésions sanguines caractéristiques peuvent manquer, les faits publiés par La Roy en sont un exemple.

Lymphocytomatose chloromateuse. — Il en existe quelques observations. Les caractères cliniques ne diffèrent pas de ceux qui seront exposés à propos de la lymphadénie atypique.

b) Myélomatose typique. — 1° La *myélomatose leucémique*, variété de beaucoup la plus fréquente, correspond à la leucémie myéloïde classique, avec splénomégalie intense, accompagnée ou non d'hépatomégalie et de diverses manifestations

attestant la généralisation du processus ; il est à remarquer que les ganglions ne sont jamais ni très volumineux ni primitivement intéressés. A notre connaissance, la maladie ne prend guère d'autre aspect clinique.

Pourtant, plusieurs auteurs ont décrit une leucémie myéloïde à marche aiguë dont la réalité ne fait plus de doute.

2° La *myélomatose sub-leucémique* revêt également la forme splénomégalique ; la réaction sanguine, bien que nettement myéloïde, est peut-être moins variée que dans la leucémie myélogène pure ; tels sont les cas réunis par Hirschfeldt, par Moritz sous le nom de leucémie atypique. Certains cas rangés dans l'anémie infantile de von Jaksch-Luzet lui correspondent manifestement.

3° C'est à la *myélomatose aleucémique* que correspond en grande partie la splénomégalie avec anémie et myélémie, syndrome que nous avons décrit en collaboration avec P.-Emile Weil. Sous le nom de *leucanémie* (Leube), il faut comprendre les cas où, avec une réaction sanguine analogue à celle qui distingue les précédents (à part l'anémie plus grave), la rate n'est que légèrement augmentée de volume. D'ailleurs, sous les deux dénominations précédentes, on a décrit aussi des faits rentrant dans la variété n° 2. Il existe également des tumeurs osseuses à types myélocitaires s'accompagnant de myélémie. Enfin, Neuwerk et Moritz ont publié un cas de myélomatose généralisée sans leucémie. On a signalé la transformation myéloïde des ganglions sans participation de la rate ni de la moelle, celle de la rate sans lésion du sang. L'existence de cette variété aleucémique a été mise en doute par certains auteurs selon lesquels la transformation myéloïde constatée n'aurait représenté qu'un processus d'irritation secondaire provoqué par une lymphocytomatose primitive. Cette opinion tend de plus en plus à être abandonnée ou tout au moins restreinte.

Myélomatose chloromateuse. — Cette forme est encore mal connue.

c) MACROLYMPHOCYTOMATOSE (LYMPHADÉNIE A CELLULES PRIMORDIALES). — Les caractères assignés à cette forme de lymphadénie se ressentent des discussions qui se sont élevées au sujet de l'unité ou de la pluralité des cellules primordiales ; aussi a-t-on décrit tour à tour une leucémie à myéloblastes et une leucémie à gros lymphocytes ou lymphoblastes. En réalité, les connexions de la cellule qui prolifère sont souvent bien difficiles à préciser. Toutefois, si le protoplasma ne renferme aucune granulation, il prend les couleurs basiques, et le noyau bien que restant pauvre en chromatine, tend parfois à présenter un aspect légèrement lobulé (formes de Rieder) ; aussi préférons-nous, pour l'instant, les dénominations plus compréhensives de macrolymphocytomatose ou de lymphadénie à cellules primordiales.

1° *Forme leucémique.* — Elle correspond presque dans son entier à la leucémie aiguë.

2° *Forme sub-leucémique ;* 3° *forme aleucémique.* — Elles sont aussi fréquentes que les formes leucémiques, et, comme elles, présentent une marche aiguë ; comme elles aussi, elles ne déterminent qu'une hypertrophie modérée des organes hématopoiétiques ; parfois même toute tumeur apparente peut manquer ; en revanche, le syndrome hémorragique fait partie presque intégrante du tableau clinique.

MACROLYMPHOCYTOMATOSE CHLOROMATEUSE. — C'est sous ce type que se manifeste fréquemment le chlorome : la réaction sanguine, quel que soit le degré de la leucocytose, est semblable à celle qui caractérise la lymphadénie aiguë ; nous reviendrons sur ce point à propos de la lymphadénie atypique.

d) FORMES DE TRANSITION. — La classification adoptée ne peut avoir la prétention d'embrasser la totalité des cas observés ; aussi entre les formes précédentes existe-t-il toute une série de faits de transition dont la connaissance est indispensable.

1° Il existe des observations (très rares à la vérité), où la lymphadénie n'a exercé aucune influence sur la formule hémoleucocytaire.

2° La formule sanguine n'est pas nécessairement uniforme ; ainsi, au cours de la lymphocytomatose, les macrolymphocytes apparaissent en proportion notable à côté des véritables lymphocytes, lesquels souvent sont plus gros qu'à l'état normal ; il n'est pas rare, non plus, d'observer des traces de réaction myéloïde.

Dans le sang des malades atteints de myélomatose, apparaissent toutes les variétés leucocytaires et toutes les variétés d'hématies (leucémie bigarrée) ; à ce point de vue, on peut dire que le sang de chaque malade possède son individualité. Les lymphocytes et les cellules primordiales se rencontrent en proportion souvent notable ; quant aux cellules granuleuses, si toutes les formes sont représentées, certaines d'entre elles peuvent manquer ou devenir prédominantes : c'est ainsi que les cellules éosinophiles, abondantes en général, peuvent être absentes ou réduites à une proportion infime ; de même, on a décrit une leucémie à mastzellen. Pourtant le terme *atypique*, employé pour désigner ces variétés, n'a pas la même acception que celle attribuée par nous : le terme de *fruste* suffirait.

3° Il existe des formes de transition entre les variétés leucémiques et les formes aleucémiques. S'il est probable que ces dernières représentent un stade obligé des premières, il est rare que la leucémie vienne compliquer une forme depuis longtemps aleucémique, cette dernière pouvant, à la rigueur, correspondre, non à une leucémie aplastique, mais plutôt à une leucémie latente ou tout au moins avortée ; de même, l'hyperleucocytose peut se produire par poussées, entrecoupées de rémissions. L'existence de ces faits de transition doit être expressément admise en principe pour toutes les formes de lymphadénie.

4° Quant à l'existence de *formes mixtes* où viendraient se combiner les processus myélomateux et lymphocytomateux, elle est des plus problématiques. Certes, on peut citer des cas où une réaction myéloïde, soit avortée, soit même intense, s'observe au niveau du sang et des organes en même temps qu'une prolifération cellulaire à type lymphocytaire, mais il

n'est nullement prouvé qu'il s'agisse de myélomatose véritable. Au cours d'une leucémie lymphatique bien caractérisée, cette combinaison n'a pour ainsi dire jamais été décrite. Abstraction faite de certains faits de macrolymphocytomatose à tendance myéloïde irritative, les cas où elle a été signalée correspondent plutôt à ces formes hybrides où l'anémie vient d'emblée se joindre à la lymphadénie (leucanémie à type lymphoïde) ; la réaction myéloïde devient analogue à celle observée au cours des anémies pernicieuses : c'est une réaction de défense contre le processus de déglobulisation. Dans d'autres circonstances, elle pourrait aussi correspondre (spécialement au niveau de la moelle osseuse) à une réaction provoquée par le voisinage des masses lymphomateuses, et qui n'offre rien de spécifique, car d'autres tumeurs non lymphadéniques (métastases cancéreuses) peuvent la déterminer.

Une chose pourtant est certaine et susceptible d'uue explication d'ordre histophysiologique, à savoir la tendance qu'offrent les cellules primordiales à proliférer sous l'influence de certaines excitations thérapeutiques (arsenic, rayons X), ou à se substituer aux autres dès que la lymphadénie prend une marche aiguë ; le tissu hématopoiétique se trouverait alors dans l'impossibilité d'élaborer des éléments mieux différenciés. C'est ainsi qu'on a vu la leucémie à cellules primordiales succéder à une leucémie à type lymphocytaire (Luksh) ou à type myéloïde (Turk et Hirschfeld) ; bien plus, après une poussée aiguë, le sang tendait à reprendre sa formule initiale. Au cours de la leucémie aiguë elle-même, on a pu noter des ébauches de différenciation. Pappenheim et Hirschfeld ont décrit des leucémies aiguës à tendance soit lymphoblastique, soit myéloblastique, cette dernière hématologiquement caractérisée par l'apparition de cellules basophiles représentant une ébauche de granulations (promyélocytes).

Ainsi, tissu lymphoïde et tissu myéloïde ne semblent pas capables, du moins en ce qui concerne la lymphadénie, de se transformer directement l'un dans l'autre ; mais ils peuvent revenir au type initial, indifférent en quelque sorte. Ceci tend

à prouver une fois de plus combien fragile est la barrière qui les sépare à l'origine.

II. — La lymphadénie atypique.

Dans ses grandes lignes, la lymphadénie atypique répondrait au *lymphosarcome*, si ce dernier terme méritait d'être conservé ; cliniquement, il caractérise des tumeurs isolées ou généralisés des organes hématopoiétiques, à tendance infiltrante et à évolution maligne ; mais, anatomiquement, ces lésions sont bien disparates et les auteurs ne semblent nullement fixés sur leur nature, pas plus, d'ailleurs, que sur leur parenté respective. De l'avis presque unanime des hématologistes, une description univoque du lymphosarcome représente un problème impossible à résoudre ; aussi, ne croyons-nous pas qu'il faille conserver à cette expression son importance primitive.

Au point de vue de la clarté des divisions, nous avons distingué dans la lymphadénie atypique les formes cliniques qui correspondent dans leur ensemble à la lymphadénie maligne, et les variétés anatomiques susceptibles, comme nous le verrons, de dénominations différentes.

A) La lymphadénie atypique au point de vue clinique (lymphadénie maligne). — 1° La *forme ganglionnaire* en représente la manifestation plus fréquente ; il s'agit de tumeurs volumineusee se développant en général au niveau des ganglions cervicaux, et, de là, se propageant en apparence par continuité aux groupes voisins, surtout aux ganglions médiastinaux qui peuvent être affectés primitivement ; le thymus constitue fréquemment un point de développement initial.

Les tumeurs forment une masse homogène souvent énorme, au centre de laquelle il est difficile de séparer les éléments ganglionnaires distincts. A moins de complications secondaires, jamais elles ne suppurent, mais elles sont susceptibles d'ulcérer la peau : indépendamment des troubles de compression qu'elles entraînent, elles déterminent une cachexie rapide avec une anémie plus ou moins marquée, accompagnée ou non

de fièvre intermittente ; la marche est plus ou moins aiguë, mais relativement rapide ; quant aux lésions sanguines, elles n'ont rien de spécifique et consistent en une leucocytose plus ou moins modérée, s'accompagnant de polynucléose et parfois d'éosinophilie.

La maladie est susceptible d'intéresser différents organes (foie, rate, amygdales, séreuses, muqueuses, peau, etc.). La généralisation peut être précoce, et la maladie, qui prend l'aspect d'une affection systématisée du tissu hématopoiétique, correspond alors à la lympho-sarcomatose généralisée de Kundrat-Paltauf. Quand elle frappe seulement les divers groupes ganglionnaires de l'économie, le tableau symptomatique devient analogue à celui de la *maladie de Hodgkin* (1832), de l'*adénie* décrite par Trousseau (1857), encore que ces syndromes correspondent également aux formes ganglionnaires de la lymphocymatose aleucémique ; il s'agit, du reste, de variétés purement cliniques dont la conservation ne s'impose pas, et dont la description remonte à une époque où la différenciation anatomique des tumeurs n'était pas encore opérée ;

2° La forme *ostéo-myélomateuse* correspond à la maladie connue, depuis Kustizky et Kahler, sous le nom de myélomes multiples et probablement à la *lymphadenia ossium* de Nothnagel ; il s'agit de tumeurs peu volumineuses frappant, soit successivement, soit même simultanément, plusieurs territoires osseux, d'où l'apparition de douleurs sur les points intéressés, de tuméfactions plus ou moins localisées, le processus pouvant envahir le périoste et même les tissus voisins ; il en résulte parfois des déformations étendues et même des fractures spontanées ; l'état général devient rapidement mauvais et présente les caractères d'une anémie grave, et les malades meurent dans la cachexie ou bien sont emportés au milieu de phénomènes de généralisation.

Il n'existe pas de formule hémoleucocytaire caractéristique : on note parfois une légère réaction myéloïde, liée, vraisemblablement, à l'anémie ; la forme ostéomyélomateuse de la lymphadénie maligne, de même que la forme ganglonnaire.

La séparation entre la lymphadénie atypique et la lymphadénie typique, quelles que soient ses variétés et ses localisations, s'établit surtout par l'examen sanguin ; tant que celui-ci est resté purement quantitatif, on se contentait d'opposer la leucémie vraie aux autres affections du système hématopoiétique ; dans la suite, l'examen qualitatif a permis de pousser plus loin la distinction. MM. Vaquez et Ribierre ont décrit les lymphocytémies aleucémiques ; nous-même, avec M. P.-Emile-Weil, avons insisté sur l'importance de cette formule sanguine pour le diagnostic de la lymphocytomatose aleucémique ; c'est également le critérium adopté par Pinkus pour séparer la pseudo-leucémie des affections similaires ; personnellement, nous considérons ce symptôme comme pathognomonique ; malheureusement, il peut faire défaut, et alors toute différenciation devient impossible.

Encore plus délicat devient le diagnostic de certaines formes d'ostéomyélomes à cause de la réaction myéloïde légère présentée par le sang des malades, réaction discrète, d'ailleurs, et qui ne revêt jamais l'intensité qu'elle acquiert en cas de myélomatose aleucémique.

La difficulté s'accroît du fait que certains sarcomes peuvent s'accompagner d'un état du sang simulant la leucémie véritable, d'où le nom de *sarcoleucémie* qu'on a donné à cette forme. Cliniquement, il s'agit de malades chez lesquels, à des tuméfactions généralisées, s'adjoint une tumeur prenant des allures localement agressives, à la manière d'un sarcome véritable ; l'hyperleucocytose peut affecter le type lymphocytaire ou macrolymphocitaire ; ces faits prennent tous les caractères de faits de transition et mériteront une discussion théorique plus approfondie.

B) La lymphadénie atypique au point de vue anatomique (lymphosarcome). — Les difficultés ne se rencontrent pas seulement quand il s'agit d'interpréter le synprome clinique lui-même, car le substratum anatomique est, en réalité, des plus complexes.

a) Sous le nom de *granulomateuse maligne*, les auteurs allemands (Benda principalement) décrivent des tumeurs constituées de la manière suivante : macroscopiquement, il s'agit de masses très dures formées de bandes fibreuses circonscrivant des îlots de tissu rose grisâtre. Microscopiquement ces îlots ont une structure polymorphe : le fond du tissu est formé par des lymphocytes disposés en une masse homogène où on ne reconnaît ni centres germinatifs ni sinus, masse dissociée par un réticulum conjonctif souvent assez développé dans les mailles duquel sont des amas uni- ou paucicellulaires ; vers le centre de l'îlot, à l'état d'éléments isolés et en général assez nombreux, apparaissent de gros éléments à protoplasma irrégulier, mais abondant, à noyaux riches en chromatine, bourgeonnants et souvent tellement lobulés que la cellule semble réellement multinucléée ; toutefois, il ne s'agit ni de cellules géantes de Langerhans ni de myéloplaxes proprement dits ; à côté de ces gros éléments atypiques se voient des macrophages, des cellules épithéliales, des cellules analogues à des cellules endotheliales gonflées, des plasmazellen, parfois des mastzellen et des cellules éosinophiles ; celles-ci ne manquent presque jamais et sont parfois tellement abondantes qu'elles bourrent littéralement le tissu néoformé, surtout à la périphérie ; d'ailleurs ce tissu forme des îlots plus ou moins arrondis, encerclés par du tissu fibreux adulte contenant des vaisseaux enflammés et quelques éléments épars (lymphocytes, plasmazellen, mastzellen, etc.). On a souvent décrit des foyers de nécrose ; d'autres fois, la transformation fibreuse peut être presque complète.

Le tissu granulomateux semble donc intermédiaire entre la la néoplasie et la réaction inflammatoire, se rapprochant de celle-ci par la variété des types cellulaires, se rapprochant de celle-là par sa tendance envahissante, bien que la moelle osseuse soit le plus souvent indemne. Le processus est d'ailleurs susceptible de généralisation ; on l'a donné comme substratum anatomique de la maladie de Hodgkin, d'une manière absolument arbitraire à notre avis ; certains auteurs y rattachent

même les lésions de la rate en cas de maladie de Banti ; nous n'oserions pousser l'individualisation aussi loin que l'ont fait les auteurs allemands, car bien des caractères rapprochent la granulomatose de la néoplasie véritable, et si l'on joint à cela l'existence de cas où la tendance agressive devenait encore plus manifeste (Dietrich), nous admettrons avec Dominici et Ribadeau-Dumas la juxtaposition d'un processus inflammatoire et d'un processus néoplasique, sans décider s'il s'agit d'une simple coïncidence ou si l'un est dépendant de l'autre.

b) Les organes hématopoiétiques peuvent être atteints de *sarcome*, ordinairement à petites cellules ne différant en rien du sarcome véritable et susceptible comme lui de se généraliser.

c) Il existe enfin un groupe que nous tendons à considérer comme répondant à la lymphadénie atypique proprement dite et qui nous représente comme la déviation de chacun de ses types cellulaires, lymphocytaire, myéloïde, macro-lymphocytaire.

1° *Lymphocytome malin* (*lymphocytosarcomatose*). — Ce terme adopté par Ribbert pour désigner l'ensemble de la lymphosarcomatose est employé ici dans une acception plus restreinte et sert à désigner les tumeurs malignes formées d'un réticulum plus ou moins développé, contenant dans ses mailles des cellules analogues aux lymphocytes, mais souvent plus irrégulières, quelques-unes ayant un noyau plus clair que les autres ; cette tumeur n'est pas encapsulée et envahit les parties voisines (muscles, aponévroses, tissu cellulaire, organes divers) par infiltration ; d'autres fois toute trace de réticulum fait défaut, ou bien les cellules sont encore plus atypiques et se présentent sous la forme d'un gros noyau vésiculeux entouré d'une mince couche de protoplasme, ainsi se rapprochant du sarcome vrai, avec cette différence que l'on observe à côté d'elle de véritables lymphocytes.

2° *Myélomes malins* (*myélosarcomatose*). — Ils siègent surtout au niveau de la moelle osseuse, disposés en nappes

circonscrites ou diffuses, infiltrant le tissu osseux et pouvant rompre la barrière périostique pour envahir les tissus avoisinants ; la structure de ces tumeurs est variable : on les reconnaît aussi à leur disposition en masses cellulaires, dissociant les travées osseuses entre lesquelles se forment des cavités irrégulières, qu'à leur type cellulaire lui-même, analogue à celui de myélocytes présentant des granulations plus ou moins caractéristiques.

3° *Macrolymphocytome malin* (*macrolymphosarcomatose*). — Il s'agit de tumeurs analogues, comme aspect, comme disposition, au myélome proprement dit, mais dans lesquelles les cellules se rapprochent sensiblement des éléments indifférents, à protoplasma basophile non granuleux et à noyau clair ; c'est à cette variété que répond la majeure partie des cas d'ostéomyélomes multiples.

C) Chlorosarcomatose. — Si, comme nous l'avons vu, le chlorome peut venir compliquer la lymphadénie typique, c'est surtout sous la forme maligne qu'il se présente, forme caractérisée par la production de tumeurs verdâtres faisant saillie au niveau des os (surtout ceux du crâne), siégeant fréquemment au niveau de la tempe et de l'orbite et pouvant envahir les ganglions ou d'autres organes (foie, rate, moelle, reins, etc, etc.) ; les cellules qui constituent la néoplasie correspondent ordinairement au type macrolymphocytaire plus ou moins dévié, parfois avec ébauche de granulations. La réaction sanguine permet de rattacher bien des observations à la sarcoleucémie.

La description nosographique de la lymphadénie atypique ne présente, on le voit, rien de fixe ni d'immuable ; si aux considérations précédentes on ajoute le fait que, même en cas de lymphadénie typique, certaines tumeurs peuvent présenter une tendance localement agressive et que, d'autre part, leucémie et lymphosarcomatose peuvent coexister, il est permis d'en conclure que les diverses variétés de tumeurs hématopoiétiques ne sont pas séparées les unes des autres par des diffé-

rences essentielles ; cette continuité dans leur série s'affirme encore davantage par l'étude générale de leur pathogénie, comme aussi de leurs apports avec l'hyperplasie ou la néoplasie, envisagées en tant que réactions générales des éléments histologiques.

III. — **La lymphadénie.**

(*Notions de pathologie générale.*)

Dans les articles précédents, nous avions essayé de montrer quels caractères anatomiques généraux pouvaient revêtir les tumeurs lymphadéniques et de grouper d'une part les variétés atypiques, représentant à la fois et une forme agressive des précédentes et une déviation de leur type cellulaire ; il nous restait à étudier quelle idée théorique on pouvait se faire du processus en lui-même et à rechercher s'il ne s'agissait là d'un chapitre particulier de l'évolution générale des tumeurs.

A) Grâce aux travaux de Roger et Josué, Dominici, Bezançon et Labbé, Hirschfeld, etc., nous sommes renseignés sur l'état du tissu hématopoiétique dans les infections, les intoxications, les anémies, etc., la réaction observée représentant un symptôme de défense ou bien un effet de réparations destiné à combattre une déglobulisation excessive. Mais, si nous savons que les centres eux-mêmes peuvent présenter une hyperplasie simple, sous l'influence de laquelle la prolifération cellulaire ne détruit pas l'architecture de l'organe, mais se fait en respectant son type normal (myéloïde pour la moelle, lymphoïde pour les ganglions), nous savons aussi qu'en dehors des centres existent des amas leucocytaires, miniatures de ces derniers, et composés soit de cellules migratrices fixées dans un tissu étranger (origine hématogène), soit plutôt de cellules préexistantes dans le tissu interstitiel et susceptibles sous une influence quelconque de proliférer pour leur propre compte (origine histiogène). De tels éléments peuvent présenter le type lymphoïde ou le type myéloïde, car les deux tissus coexistent aussi bien au niveau de la

moelle, de la rate, des ganglions ou du foie que du tissu interstitiel en général. Certaines infections revêtent même un caractère presque spécifique ; telle est la tendance lymphoïde des réactions engendrées par la fièvre typhoïde, telle est encore la tendance myéloïde de celles produites par la variole. En cas d'anémie grave, de la déglobulisation excessive, c'est suivant le type myéloïde que se fait la prolifération défensive du tissu hématopoiétique. Mais, si le processus inaflmmatoire est trop intense, si l'anémie est trop rapide, il semble que la différenciation des tissus n'ait pas le temps de se faire, et alors apparaîtront en plus ou moins grand nombre les formes indifférentes primitives, *ultimum moriens* de la réaction réparatrice.

Il semble même que, parfois, cette réaction tende à s'exagérer ; pourtant, si l'on a noté, en certains cas, la transformation apparente d'une anémie pernicieuse en leucémie véritable, rien ne prouve qu'il ne s'agissait pas d'une simple association, association ébauchée d'ailleurs dans toute leucémie. Chez l'enfant, où les réactions hématopoiétiques sont si intenses, les formes de passage sont encore plus difficiles à caractériser, témoin certaines observations rattachées par leurs auteurs à la maladie de von Jacksh-Luzet.

B) Forçons maintenant les caractères de l'hyperplasie inflammatoire, supposons que cette prolifération devienne démesurée au niveau des centres hématopoiétiques comme dans le tissu hématopoiétique ubiquitaire : toute trace d'architecture normale disparaîtra et nous aurons un tableau analogue à celui de la lymphadénie typique ; c'est ce caractère typique même qui permet de considérer les lésions comme formant un groupe à part, intermédiaire entre l'hyperplasie simple et la néoplasie, participant de celle-ci par la dissémination et la formation de tumeurs macroscopiquement appréciables, avec bouleversement de la structure des organes hématopoiétiques et refoulement, dans les autres organes, des cellules nobles étrangères à l'hématopoièse ; en revanche, la limitation relative des tumeurs et l'aspect du tissu, qui, bien qu'exubérant, se rapproche malgré tout de la normale, combattent l'idée de cancer, d'où le nom

d'hyperplasie diffuse proposé à juste titre par M. Menetrier; pour la même raison, nous rejetons le rattachement de la lymphadénie à la sarcomatose, admis par Banti, d'une manière générale, et restreint à la macrolymphocytose par Sternberg, car les macrolymphocytes (même les cellules de Rieder) ne sont pas nettement des cellules atypiques, mais des éléments indifférents, véritablement embryonnaires. Cette conception de la lymphadénie, en tant que maladie systématique et susceptible de se généraliser d'emblée, n'est pas universellement adoptée; Ehrlich et ses élèves, partisans irréductibles de la dualité des tissus lymphoïde et myéloïde, admettent que la leucémie lymphatique prend naissance au niveau des ganglions ou d'autres centres lymphoïdes, puis se dissémine dans la moelle osseuse par métastase ; la leucémie myélogène naîtrait au niveau de la moelle et se répandrait secondairement par le même mécanisme ; contre cette hypothèse plaide l'ancienne théorie de Neumann, purement myélogène, comme aussi les faits de leucémie lymphoïde strictement limitée à la moelle, ou bien encore la présence de lymphocytes dans le sang des malades atteints de leucémie myélogène ; même en refusant d'identifier fonctionnellement ces lymphocytes avec ceux qu'élabore le tissu lymphoïde proprement dit, il nous paraît difficile de nier que, si la lymphadénie peut naître en apparence dans un organe quelconque, surtout moelle osseuse, ganglion ou rate, elle ne soit avant tout l'expression d'un processus général, développé dans des conditions probablement spéciales, mais encore mal connues. La macrolymphocymatose représente le cas particulier où la marche rapide de l'affection empêcherait les cellules proliférées d'avoir le temps de subir une différenciation ultérieure.

La leucémie constitue donc un phénomène accessoire et non plus lié à une lésion primitive du sang, qui reflète seulement, comme en bien d'autres circonstances, l'état des organes. Sous quelle influence se fait cette émigration massive des globules blancs ? S'agit-il, comme le veut Ehrlich, d'une hyperleucocytose active en cas de leucémie myéloïde, passive en cas de leu-

cémie lymphoïde? Une telle hypothèse doit être aujourd'hui regardée comme peu probable. S'agit-il de la communication directe de foyers lymphadéniques avec les vaisseaux dans lesquels se déverserait leur contenu? La lymphadénie aleucémique doit-elle être considérée comme une leucémie fruste, non aplastique, mais avortée? toutes questions auxquelles on ne peut répondre d'une manière satisfaisante; aussi, dans l'état actuel de nos connaissances, mieux vaut-il prendre comme point de repère un substratum anatomique à peu près constant qu'une réaction sanguine éminemment variable.

Une autre question reste en suspens, c'est le mode de dissémination du processus lymphadénique. Si, pour certains organes voisins les uns des autres (groupes ganglionnaires, par exemple), la propagation par voisinage ou par voie lymphatique pourrait être invoquée, il n'en est plus de même quand les organes atteints sont séparés les uns des autres ou qu'ils ne contiennent normalement aucune trace apparente de tissu hématopoiétique. Deux théories sont en présence, dont la première admet l'origine métastasique des foyers secondaires et la métaplasie des tissus envahis; cette opinion a de nombreux défenseurs parmi les hématologistes les plus autorisés; mais, sans nier la possibilité de métastases, on peut tout aussi bien adopter la seconde hypothèse et invoquer l'action d'un agent infectieux qui, en circulant dans l'organisme, provoquerait la formation de foyers dont l'importance pourrait devenir prépondérante, témoin la rate, en cas de leucémie myélogène, dont l'irradiation seule détermine la rétrocession de l'hyperleucocytose et la modification de la formule hémoleucocytaire, sans entraîner pour cela la guérison définitive.

La maladie lymphadénique nous apparaîtrait, dans ses formes généralisées, comme liée à une véritable éruption de foyers d'hyperplasie cellulaire, offrant ainsi une analogie lointaine avec d'autres processus infectieux, la tuberculose miliaire en particulier.

Malheureusement des données précises concernant l'étiologie

immédiate de la maladie nous font entièrement défaut et nous en sommes réduits à risquer des hypothèses.

On ne connaît pas davantage le mécanisme qui règle l'uniformité des lésions ; certaines régions sont plus favorables que d'autres à la réaction myéloïde ; telle est, en dehors de la moelle osseuse, la pulpe splénique ; il est probable également que la même action, qui excite la prolifération lymphoïde au niveau des ganglions, peut orienter vers la même spécialisation un tissu qui, comme le tissu myéloïde, semble capable de donner plus facilement naissance à toutes les variétés de leucocytes. Jusqu'à un certain point la théorie dualiste paraît fondée, mais nous n'oserions la suivre dans ses conséquences extrêmes, à savoir la dissémination s'opérant exclusivement par voie métastasique, et l'opposition morphologique ou tout au moins fonctionnelle entre les lympho- et les myéloblastes. Si les réactions pathologiques spéciales de la pulpe splénique la rapproche de la moelle osseuse, la transformation directe des éléments composant le corpuscule de Malpighi en tissu myéloïde, dans la rate leucémique, et, d'une façon générale, celle du lymphocyte en leucocyte granuleux (Dominici), sont en contradiction avec l'ingénieuse théorie de Kurt Ziegler, qui admet la rupture de l'équilibre entre les deux tissus, l'atrophie de l'un entraînant la prolifération démesurée de l'autre.

C) Que les tumeurs présentent une malignité particulière, que les cellules proliférées tendent vers la forme atypique, et nous aurons la lymphadénie maligne ou lymphosarcome, si l'on tient à conserver cette expression imprécise, mais consacrée par l'usage. Il s'agit, comme nous l'avons déjà vu, d'une séparation arbitraire ; histologiquement, il existe tous les intermédiaires entre les deux groupes, et la tendance infiltrante des tumeurs reste l'indice le meilleur de leur malignité. Pourtant nous avons vu que, dans le cours des leucémies les mieux confirmées, la limitation exacte de l'hyperplasie n'était pas constante et qu'en particulier la capsule des ganglions lymphatiques pouvait présenter un certain degré d'infiltration. Nous avons montré même que, dans le cas de sarcoleucémie,

l'association était encore plus évidente. Rien ne prouve qu'il ne s'agisse pas de la dégénérescence d'un foyer primitivement hyperplasié, dont les cellules tomberaient dans « l'anarchie », suivant l'expression du professeur Debove. Si l'on ne peut nier l'existence d'une lymphadénie d'emblée maligne, on peut tout aussi bien admettre que l'hyperplasie, en certains cas, précède la néoplasie ; les rapports réciproques des deux processus deviendraient sensiblement analogues à ceux qui unissent l'inflammation simple, la prolifération adénomateuse et la néoformation du tissu épithéliomateux ou carcinomateux atypique ; il paraît certain que, comme tout cancer en général, certains lympho-sarcomes, à généralisation précoce, sont capables de se répandre par métastase lymphatique ou sanguine, témoin la maladie de Kundrat-Paltauf ; mais, ces cas extrêmes mis à part, l'étude de la pathologie du système hématopoiétique nous permet de conclure que l'hyperplasie inflammatoire, l'hyperplasie diffuse, la néoplasie peuvent être considérées comme trois variétés histologiques, entre lesquelles tous les termes de passage sont réalisables, et qui même, en certaines circonstances, représenteraient les étapes successives d'un même processus.

Bien que la granulomatose apparaisse comme un stade intermédiaire entre la lymphadénie et l'inflammation proprement dite, il nous semble impossible de la distraire de la lymphadénie ; l'aspect atypique des nodules, leur évolution maligne, la possibilité de la généralisation tendent à la faire rentrer dans la lymphadénie maligne, mais sa pathogénie reste discutable. On peut, il est vrai, admettre l'existence d'une inflammation préalable, ayant désorienté la réaction du tissu conjonctif ; mais, d'un autre côté, comme l'ont fait remarquer Dominici et Ribadeau Dumas, il pourrait tout aussi bien s'agir d'un processus de lymphadénie auquel se serait surajoutée une inflammation banale. La sclérose, d'ailleurs, n'est pas exceptionnelle, au cours des leucémies confirmées, et peut frapper la moelle osseuse, ces ganglions, la rate même, au niveau desquels on observe parfois une prolifération discrète de grosses cellules atypiques.

D) Ainsi la lymphadénie atypique ne diffère pas essentiellement de la forme typique, histologiquement parlant. Existe-t-il au point de vue étiologique la même parenté ? La question semble insoluble, car l'agent causal de la lymphadénie nous est totalement inconnu et nous ne savons s'il faut accuser sa présence ou les toxines qu'il sécréterait ; nous ne savons pas davantage si cet agent doit être le même dans tous les cas, à plus forte raison si la leucémie lymphoïde et la leucémie myéloïde reconnaissent une origine identique. Il n'est même pas démontré qu'une influence relativement banale ne puisse chez des sujets prédisposés représenter le *primum movens* de la maladie. Certaines substances sont capables suivant les cas, suivant la dose, de se montrer cytolytiques ou hyperplasiantes : témoin l'arsenic, témoin le phosphore, qui déterminent la polyglobulie ou l'anémie. De même les poisons hémolytiques, les saignées répétées, la pilocarpine, le nucléinate de soude excitent la leucocytose. D'autre part, l'on connaît, depuis longtemps, l'inflammation chronique des muqueuses, dont les réseaux lymphatiques se déversent dans les ganglions hypertrophiés. Abstraction faite des infections secondaires si fréquentes au cours de la leucémie, nous savons que certaines infections déterminées peuvent entraîner des réactions cellulaires de la lymphadénie ; tels sont l'impaludisme, la syphilis, la staphylococcie, et surtout la tuberculose ; Delbet, Jousset ont incriminé des bacilles spéciaux. Il ne s'agit pas d'ailleurs d'une analogie purement clinique, car, sous le microscope, la ressemblance pourrait être complète. Abstraction faite des tubercules et de la caséification, le bacille de Koch est capable de déterminer des tumeurs à structure granulomateuse et même lymphosarcomateuse. Dominici et Rubens Duval ont obtenu expérimentalement chez le cobaye, par injection du bacille de Koch, la production d'une splénomégalie à type myéloïde, comparable à celle de la leucémie, mais sans modifications sanguines. Certes, chez l'homme, il faudrait éliminer l'influence d'une infection secondaire, corollaire fréquent des cachexies ; l'évolution ultérieurement maligne pourrait être considérée, non comme la

conséquence directe de la tuberculose, mais comme le résultat d'un processus néoplasique, développé sous l'influence d'une inflammation préalable, non spécifique. excitant ou désorientant les éléments cellulaires ; mais, là encore, l'étude des tumeurs épithéliales soulève de pareils problèmes et il n'est pas permis de pousser plus loin les déductions.

C'est à la pathologie expérimentale que devra être dévolu la mission d'éclaircir la question. L'inoculation directe des tumeurs lymphadéniques, soit de l'homme à l'animal, soit d'un animal à un autre de même espèce, n'a guère donné de résultats ; le lymphosarcome transplantable du chien semble être un sarcome et non pas une tumeur hématopoiétique ; pourtant les recherches récentes d'Ellermann et Bang nous ont révélé l'existence d'une leucémie des poules transmissible expérimentalement ; peut-être s'agit-il non d'une leucémie vraie, mais d'une maladie d'aspect analogue ; ceci ne serait pas fait pour surprendre les pathologistes qui admettent la pluralité d'origine des leucémies ; toujours est-il que l'inoculation de la maladie en série a fait éclore tantôt la leucémie vraie, tantôt la lymphadénie aleucémique, montrant bien que la première représente un cas particulier de la seconde ; ainsi la pathologie expérimentale, si imparfaits que soient les résultats obtenus, paraît confirmer les théories que nous avons exposées et nous montrer tout au moins la direction vers laquelle doivent tendre nos efforts.

Les syndromes généraux en pathologie sanguine. (N° 77)

Dans cet article nous avons essayé d'interpréter et de rattacher à des groupes d'observations relativement simples ou tout au moins comparables entre elles, les faits isolés ne rentrant dans aucune catégorie définie et laissés provisoirement comme en marge de toute classification.

Si l'on envisage d'une part les symptômes cliniques et d'autre part les réactions du sang et des organes, on peut admettre l'existence d'une série d'états nettement définis et séparés les

uns des autres par des différences bien tranchées : c'est ainsi qu'on peut distinguer le *syndrome anémique* ou d'insuffisance hématique auquel s'oppose le syndrome inverse, *syndrome polyglobulique*, avec ou sans hyperglobulie, avec ou sans une légère réaction myéloïde, réalisant alors le tableau de l'érythrémie, telle que Turk l'a définie.

Les syndromes hémorragipares se placent après les précédents, ils sont au nombre de deux : *le syndrome hémophilique*, *le syndrome purpurique*. Enfin, en regard de la pathologie des globules rouges, vient se placer celle des globules blancs et des cellules qui lui donnent naissance. C'est à elle que correspond *la lymphadénie* ou prolifération primitive des éléments constituant le tissu dit hématopoiétique, condensé en certains centres (moelle, rate, ganglions), mais disséminés aussi dans tout l'organisme en des îlots où ils subsistent en puissance. Nous renvoyons aux articles précédents pour tout ce qui concerne l'étude générale du syndrome lymphadénique.

A côté de ces types fondamentaux il existe, comme nous l'avons dit, des faits en apparence isolés et disparates ; pourtant un examen d'ensemble permet de ramener quelque ordre dans ce groupe confus en apparence et de faire rentrer les éléments qui le composent dans une classification générale.

a) Certaines observations peuvent être interprétées comme des cas de transition reliant les types fondamentaux : c'est ainsi que la chlorose grave peut dégénérer en anémie pernicieuse ; celle-ci ne revêt pas toujours l'une des deux formes plastique ou aplastique, et l'on doit admettre avec M. Chauffard l'existence d'une troisième, dite hypoplastique, où la réaction réparatrice reste à peine ébauchée. De même, si le purpura chronique, d'une part, et l'hémophilie sporadique, de l'autre, sont en principe cliniquement séparables, on peut parfois se trouver fort embarrassé, tant les caractères du premier s'enchevêtrent avec ceux de la seconde. La polyglobulie elle-même reconnaît bien des degrés et il n'est pas jusqu'à l'étude de la lymphadénie qui ne nous démontre la réalité de ces mêmes faits intermédiaires.

b) Le tableau morbide prend une complexité bien plus remarquable quand deux ou plusieurs types fondamentaux viennent à s'associer ; il n'est guère de leucémie qui ne s'accompagne d'un certain degré d'anémie ; on peut même constater la production de véritables hybrides pathologiques. Anémie et myélémie peuvent alors réaliser un syndrome spécial connu sous le nom de leucanémie. Anémie et lymphocytémie peuvent exister également sans aucun symptôme extérieur de tumeur ; la confusion est même parfois si aisée que même à l'autopsie le diagnostic reste délicat et ne peut se fonder que sur la présence au niveau de certains organes, le foie en particulier, de lymphomes véritables, mais microscopiques.

Les syndromes hémorragiques se surajoutent si fréquemment au tableau clinique de la leucémie que l'on peut conclure à leur coexistence à peu près constante, du moins à l'état latent. On a vu également chez un même malade se développer à la fois ou successivement l'anémie pernicieuse, le purpura, les hémorragies multiples. Lymphadénie anémie, syndromes hémorragiques arrivent parfois à se combiner d'une façon si intime qu'il devient impossible de décider lequel mérite la prépondérance.

c) Les associations de syndromes ne restent pas limitées au domaine de l'hématologie, car fréquents sont les cas où la pathologie sanguine empiète sur celle des viscères ; témoin l'anémie dite splénique avec toutes ces variétés, témoin la splénomégalie avec polyglobulie, accompagnée ou non de myélémie, syndrome constituant la maladie de Vaquez. Les travaux les plus récents ont mis en relief les lésions sanguines qui s'associent aux syndromes hépatiques : hémorragies multiples, coexistence d'une anémie grave et d'une cirrhose, anémie grave et ictère, anémie splénomégalique et ictère hémolytique, etc. ; il n'est pas jusqu'à l'hémoglobinurie paroxystique essentielle qui ne relie les maladies du sang aux maladies des reins et à celles du foie par l'anémie profonde qu'elle détermine, anémie fréquemment accompagnée d'ictère.

Ainsi le classement méthodique des faits pathologiques nous donne toute une série d'indications ; les grands syndromes hématologiques, nosographiquement séparés les uns des autres, ne le sont pas nécessairement en pratique et, si on envisage chacun d'eux en particulier, on voit qu'il peut se subdiviser en variétés secondaires entre lesquelles tous les intermédiaires sont possibles ; les mêmes intermédiaires se retrouvent entre les grands syndromes eux-mêmes ; bien plus, ils relient la pathologie de la fonction hématopoiétique à celle des autres organes, si bien que selon les cas le problème clinique est représenté par une équation à 2, 3 et même 4 inconnues ; mais cette complexité n'est pas synonyme de confusion et nous nous sommes, dans notre article, attaché à démontrer que les faits en cause n'ont rien d'inattendu ; ils constituent les aspects divers d'une question beaucoup plus générale et nous montrons, par une série d'exemples, que la physiologie et la pathologie expérimentale nous permettent d'expliquer et même de reproduire en partie les symptômes et leurs groupements, aussi avons-nous abouti aux conclusions suivantes :

Tout en admettant les graves difficultés d'interprétation que soulève l'étude des grands syndromes hématologiques, on doit reconnaître qu'elles ne sont pas insurmontables, à la condition de se rappeler que ces syndromes ne font pas exception aux lois de la pathologie générale. Partout nous voyons s'estomper les grandes lignes de la classification nosographique ; partout nous voyons, entre les cas typiques, s'insinuer les cas de transition, nous dirions presque les plis de passage ; ce qui a trop longtemps obscurci nos conceptions en hématologie, ce n'est pas la connaissance de ces faits, mais bien l'individualisation excessive des types morbides et leur élévation au rang d'entités pathologiques.

A l'heure actuelle, une pareille systématisation n'a plus sa raison d'être, car nous savons aujourd'hui qu'il n'y a pas, à proprement parler, de maladies du sang, mais qu'il existe seulement des réactions diverses des organes hématopoiétiques. Simples ou complexes, de telles réactions sont soumises à des

causes multiples, dont nous commençons à préciser l'origine. Bien plus, une même cause, suivant le terrain sur lequel elle exerce son influence, pourra réaliser des lésions et des symptômes divers et parfois même opposés.

Nous aurons donc désormais le devoir, après avoir déterminé le syndrome, d'en rechercher le facteur étiologique et le mécanisme physiologique.

Grâce aux progrès de la technique, les spéculations pures ont fait place bien souvent à des conclusions pratiques. Il n'est pas indifférent, en effet, de décider s'il s'agit d'inflammation simple ou de lymphadénie, d'ictère avec anémie ou d'anémie avec ictère, de purpura ou d'hémophilie. Suivant que le syndrome anémique sera dû à la syphilis, au bothriocéphale, ou que son origine sera demeurée obscure; suivant que le syndrome hémorragique relèvera de la leucémie aiguë ou de l'hémophilie, le pronostic subira un changement radical, car le médecin, tantôt sera désarmée, tant pourra faire œuvre utile. Il sera désarmé, quand il ignorera de la maladie la cause et la pathogénie; il pourra rendre service, s'il peut s'attaquer au facteur étiologique ou, à défaut, l'inhiber dans le mécanisme de son action.

CHAPITRE III

MALADIES DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Rétrécissement mitral chez l'homme. (N° 41.)

Nous avons été amenés, M. Klippel et moi, à discuter, l'existence d'un rétrécissement mitral pur chez un homme atteint d'anciennes déformations osseuses et qui mourut après avoir présenté des symptômes d'embolies multiples. Au point de vue anatomopathologique et pathogénique, nous avons insisté sur l'évolution lentement processus, l'absence de toute maladie causale évidente et la présence de cicatrices tuberculeuses siégeant au sommet du poumon gauche.

Étude de la pulsation œsophagienne (N° 67.)

La pulsation œsophagienne dans la maladie mitrale. (N° 68.)

Étude critique de la pulsation œsophagienne. (N° 73.)

Sur les conseils de notre maître M. Vaquez, nous avons entrepris, M. Esmein et moi, l'étude des tracés cardiaques recueillis par la voie œsophagienne chez l'homme à l'état normal et à l'état pathologique.

On sait, depuis les travaux de Frédéricq sur le chien, confirmés chez l'homme par son élève Saroléa, qu'une région de l'œsophage, dont la limite inférieure se trouve à 2 ou 4 centimètres du cardia, et dont la hauteur mesure approximativement 6 centimètres, est le siège de battements qu'il devient possible

de recueillir au moyen d'un petit ballon légèrement gonflé et fixé au bout d'une sonde introduite dans le canal alimentaire. Comme la zone en question répond à celle où l'oreillette gauche et le canal digestif entrent en contact direct, c'est la pulsation auriculaire qui paraît théoriquement répondre à la pulsation enregistrée.

Depuis 1906, un certain nombre de travaux ont été publiés ; nous-mêmes avons réuni une série d'observations personnelles, et c'est guidés par notre propre expérience comme par celle de nos devanciers que nous avons cru pouvoir donner ici un aperçu critique de la méthode.

a) *Technique*. — Nous avons employé l'instrument suivant, imité de celui préconisé par Rautenberg.

Un petit ballon en caoutchouc mince d'environ 4 centimètres de long est adapté à une sonde en gomme, de 60 centimètres de long sur 5 milimètres de diamètre et graduée en centimètres. A la sonde fait suite un tube en caoutchouc muni d'un robinet latéral, l'extrémité libre de ce tube s'adapte à un tambour de Marey inscrivant sur un cylindre enregistreur On peut se contenter du petit cylindre rotatif généralement employé dans les services hospitaliers. Toutefois, comme les battements œsophagiens sont d'intensité très variable et cessent souvent pendant quelques instants de se manifester, il est avantageux d'avoir à sa disposition une plus grande étendue de papier enfumé. Aussi avons-nous utilisé le grand enregistreur de Marey, légèrement modifié de manière à pouvoir fonctionner dans le sens horizontal.

b) *La pulsation œsophagienne chez l'homme normal*. — Nous figurons ici trois tracés recueillis chez des sujets différents.

On y constate l'existence d'une ondulation présystolique *as*, suivie d'un second soulèvement protosystolique *vs*, auquel succèdent une dépression, puis une élévation du tracé en forme de dôme D, se trouvant légèrement en retard sur le début de la diastole ventriculaire.

L'onde positive *as* représente la contraction de l'oreillette

gauche, dont elle a la durée (un peu plus d'un dixième de seconde), et le rapport avec le début de la systole ventriculaire. Elle correspondrait à peu près à l'onde présystolique du pouls veineux

Le soulèvement *vs*, protosystolique, doit être attribué en grande partie, comme l'a montré Frédéricq, au refoulement des valvules auriculo-ventriculaires; mais peut-être d'autres causes interviennent-elles encore dans sa production, car il persiste en cas d'insuffisance mitrale bien compensée. Il correspondrait à l'onde C du pouls veineux.



Fig. 1. — G..., sujet normal. Pulsation œsophagienne recueillie à 34 centimètres.

L'abaissement méso-systolique paraît dû au recul balistique du cœur, comme l'a montré Frédéricq.

Le soulèvement en dôme correspond probablement à la diastole ventriculaire, la chute brusque après le point D résultant sans doute de l'ouverture de l'orifice auriculo-ventriculaire. La pression tend ensuite à remonter jusqu'à ce que la contraction suivante expulse le reste du sang contenu dans l'oreillette. D'une manière générale, l'onde présystolique s'inscrit sous la forme d'une ligne ascendante. Exceptionnellement nous avons obtenu

une onde négative. D'ailleurs, les tracés recueillis chez le chien par M. François Franck et publiés par M. Lian montrent que cette pulsation présystolique peut être tantôt positive et tantôt négative.

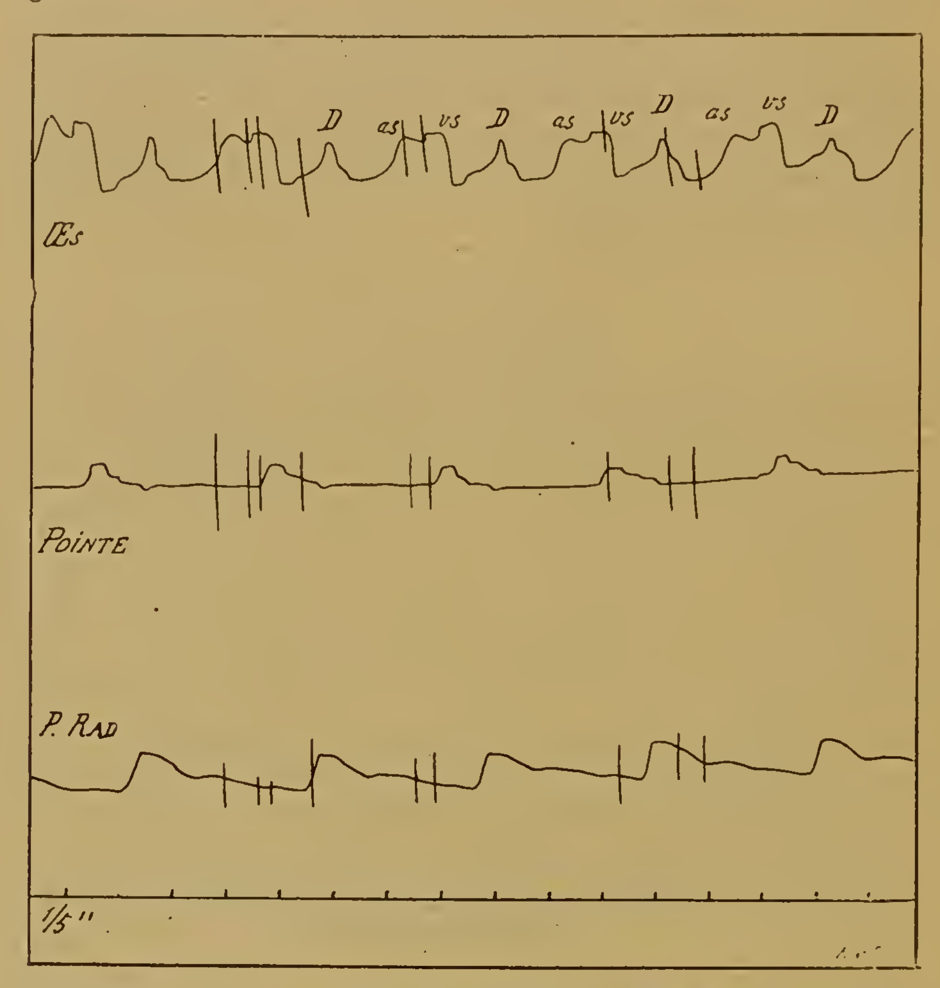


Fig. 2. — Ch.... sujet normal. Pulsation œsophagienne recueillie à 34 centimètres.

Il est indispensable de noter la hauteur à laquelle le tracé aura été recueilli, car des explorations faites à des hauteurs différentes montrent que les battements ne sont pas seulement perçus dans le conduit digestif au niveau de la zone auriculaire présumée, zone dont on peut vérifier l'existence par la radioscopie; toutefois, au-dessous d'elle, toute trace du soulèvement presystolique disparaît et le tracé arrive à reproduire en positif



Fig. 3. — G..., sujet normal. Pulsation œsophagienne recueillie à 39 centimètres. Cardiogramme positif.



Fig. 4. — Bl... Maladie mitrale bien compensée. Pulsation œsophagienne recueillie à 35 centimètres.

ou en négatif celui de la pointe du cœur recueilli simultanément.

c) *Pulsation œsophagienne de l'état pathologique.* — I. — Comme d'autres auteurs, nous avons constaté que dans l'insuf-



Fig. 5 — E... Double lésion mitrale. Asystolie. Pulsation œsophagienne recueillie à 32 centimètres.

fisance mitrale, quand la lésion est bien compensée, les tracés ne diffèrent en rien des tracés normaux ; la figure ci-jointe en est un exemple très net.

II. — Plusieurs auteurs ont noté la faiblesse de l'onde *as* en cas de maladie mitrale mal compensée et en ont conclu à la paralysie de l'oreillette gauche ; nous avons observé deux faits

semblables. Nous figurons ici l'un d'eux où *as* tend à disparaître alors que la radioscopie nous montrait l'existence de battements auriculaires indéniables et aussi celle d'un ventricule gauche hypertrophié venant s'appliquer contre l'œsophage et tendant à repousser l'oreillette. Sans nier la possibilité de la paralysie auriculaire révélée par les tracés œsophagiens, nous pouvons donc admettre que, dans certains cas, elle peut être

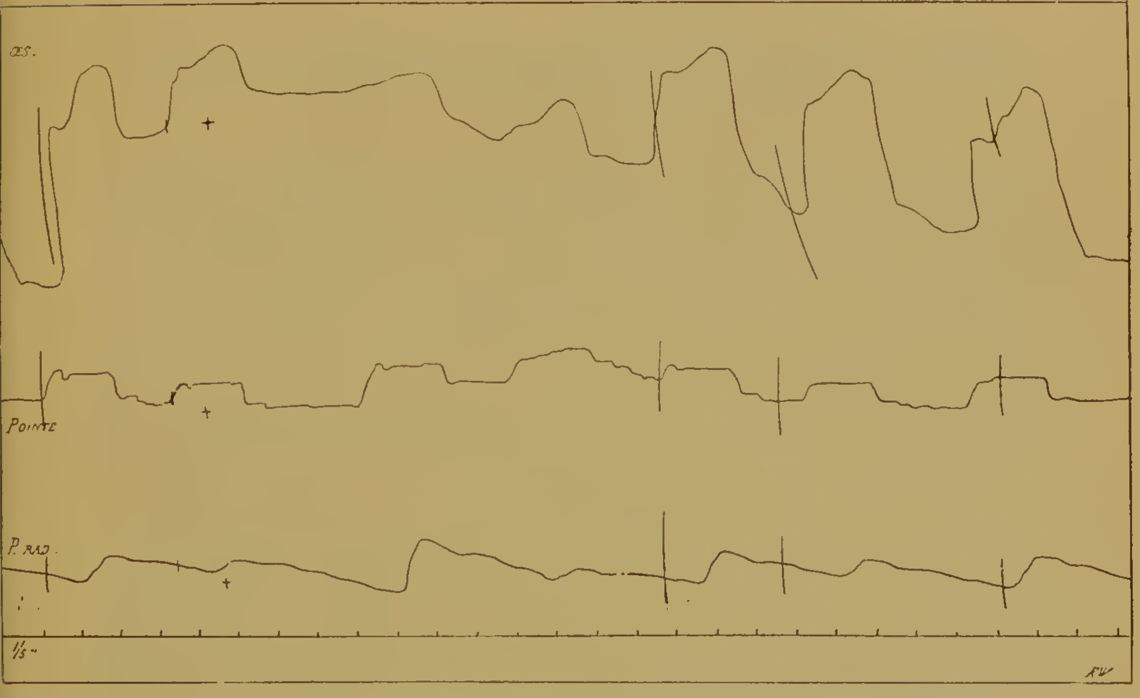


Fig. 6. — D... Extrasystoles atrio ventriculaires. Courbe œsophagienne recueillie chez le même maladade que la courbe n° 13.

mise en doute, et la faiblesse ou la disparition de l'onde *as* peut être tout aussi bien attribuée au refoulement de l'oreillette gauche par le ventricule hypertrophié, qui vient battre contre l'œsophage et dont la pulsation prédominante donne au tracé son caractère anormal (fig. 5).

III. *Arythmies cardiaques.* — Nous avons eu l'occasion d'examiner un malade présentant des extra-systoles, outre une double lésion mitrale; l'examen des tracés nous a permis d'admettre que la contraction cardiaque supplémentaire se produisait

en même temps au niveau du ventricule et de l'oreillette (origine atrio-ventriculaire), l'extra-systole se manifestant sur le tracé œsophagien un peu plus tôt que sur le cardiographe (fig. 6).

IV. *Dissociation auriculo-ventriculaire.* — La pulsation œsophagienne permet de mettre en relief, d'une manière saisissante, l'indépendance des battements auriculaires et ventriculaires, caractéristiques du pouls lent permanent. Nous y reviendrons plus longuement.

Étude d'un cas de pouls lent permanent à l'aide de divers procédés d'inscription. (N° 69.)

Si nous insistons sur l'observation qui va suivre, c'est que nous avons réussi pour la première fois en France, MM. Vaquez, Esmein et moi, à enregistrer simultanément, d'une part, le pouls œsophagien, le pouls veineux jugulaire, le pouls radial et, d'autre part, les battements de l'œsophage, de l'artère radiale et de la pointe du cœur ; nous avons pu, en outre, comparer les tracés recueillis par voie œsophagienne ou jugulaire avec ceux fournis par l'électro-cardiographie, comparaison qui n'avait pas été jusqu'à présent réalisée.

Il s'agissait d'un homme de 71 ans qui depuis un an présentait des périodes de bradycardie avec crises vertigineuses, poussées parfois jusqu'à la syncope complète. Les troubles s'amendèrent ensuite progressivement. Les pertes de connaissance disparurent les premières et les vertiges, après avoir persisté plus longtemps, finirent par céder en avril 1909. Au moment de sa seconde entrée à l'hôpital, en juin 1909, notre homme ne présentait d'altération évidente au niveau d'aucun organe. Les urines n'étaient pas albumineuses et le fonctionnement rénal semblait satisfaisant. Le seul phénomène anormal résidait dans le ralentissement du cœur et du pouls.

A l'auscultation du cœur, dont les bruits étaient clairs, bien frappés, réguliers, sans souffle ni systole en écho, on comptait 48 battements et l'on trouvait le même chiffre à la palpation de l'artère radiale.

Cette bradycardie est restée invariable et régulière depuis trois mois, pendant lesquels nous avons presque quotidiennement examiné le malade. Aucune cause extérieure n'a pu accélérer le pouls. L'épreuve de l'atropine est restée constamment négative.

Une dissociation auriculo-ventriculaire nous aurait donc paru

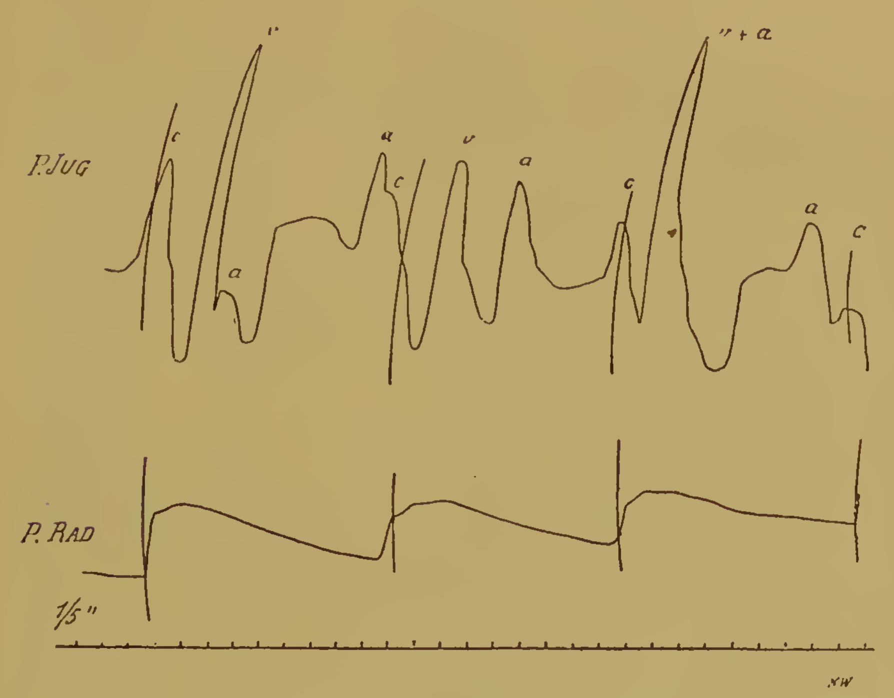


Fig. 7. — Pouls radial et jugulaire. Dissociation auriculo-ventriculaire. Les systoles de l'oreillette *a* se produisent à distance variable de celles du ventricule.

probable, si nous n'avions su que cette anomalie passe pour s'accompagner constamment d'un ralentissement du pouls (30 pulsations environ par minute) beaucoup plus prononcé encore que celui dont était atteint notre malade. En tout cas, aucune observation n'a été publiée, à notre connaissance, où les battements des ventricules fussent arrivés à une indépendance absolue, en gardant, d'une façon permanente, une fréquence d'à peu près 50 pulsations dans l'unité de temps.

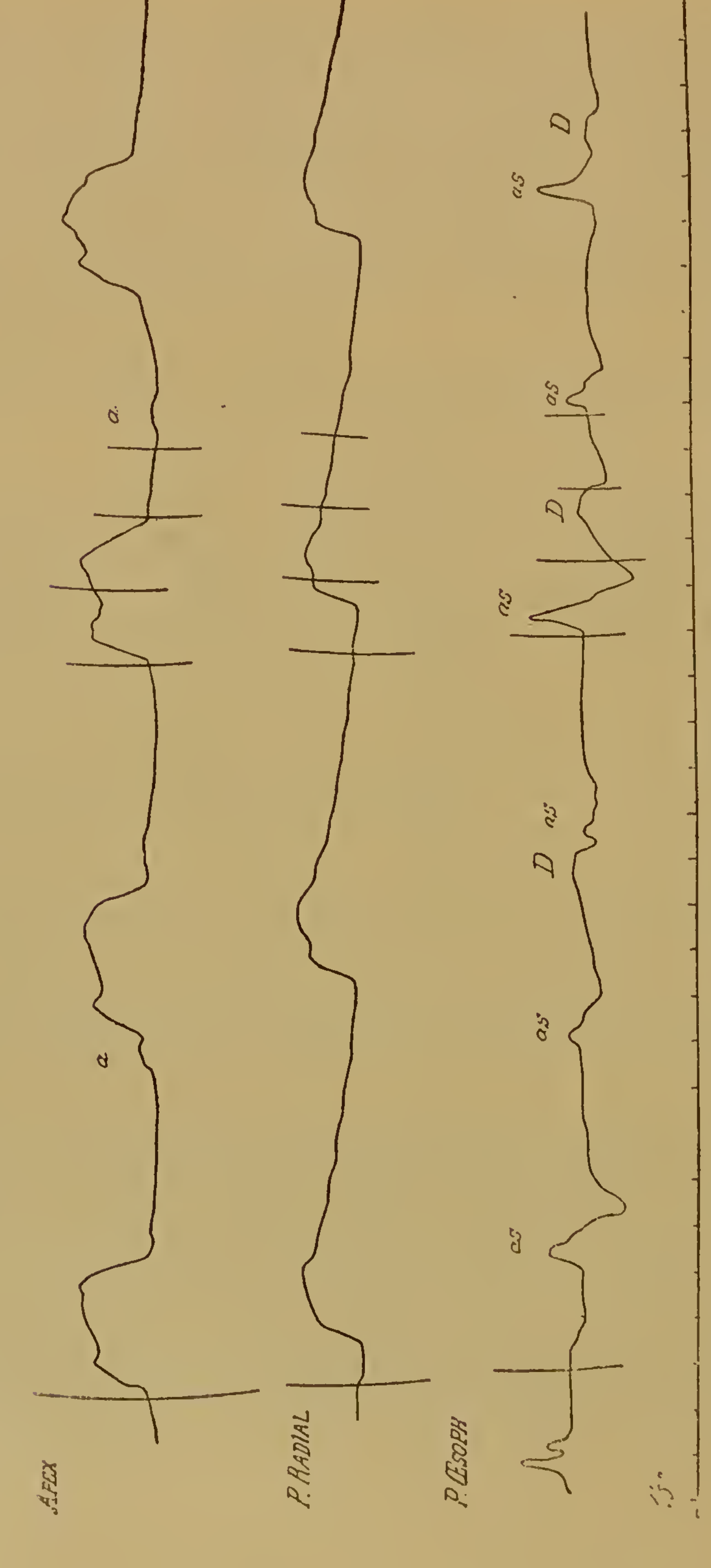


Fig. 8. — Choc de la pointe, pouls radial et pulsation œsophagienne. Systoles isolées de l'oreillette gauche (*as*) qui se marquent sur le cardiogramme (*a*). Dissociation auriculo-ventriculaire totale.

Nous nous trouvions donc en présence d'un cas anormal ou tout au moins exceptionnel, et c'est pour en préciser la nature avec toutes les garanties possibles que nous avons voulu nous adresser tour à tour aux diverses méthodes susceptibles de

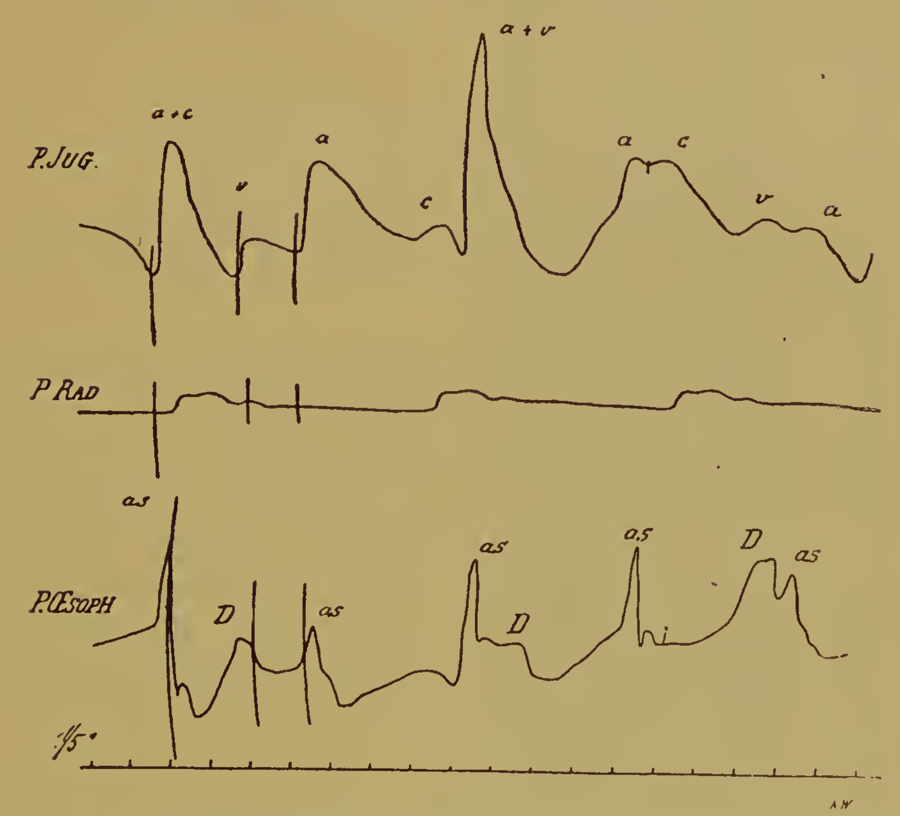


FIG. 9. — Pouls radial, pouls jugulaire et pulsation œsophagienne. Les soulèvements œsophagiens et jugulaires se correspondent un à un, les soulèvements œsophagiens anticipant très légèrement sur ceux du pouls jugulaire. Le fonctionnement des deux oreillettes est par conséquent synergique. Dissociation auriculo-ventriculaire totale.

nous éclairer et soumettre notre malade à des explorations réitérées.

L'inscription simultanée des mouvements de la pointe du cœur et du pouls radial nous a démontré qu'il n'existait point de systole ventriculaire avortée dont l'auscultation nous aurait d'ailleurs déjà révélé la présence. La bradycardie était donc indiscutable.

La dissociation auriculo-ventriculaire ne l'était pas moins, car, après avoir recueilli simultanément les mouvements de la veine jugulaire et ceux de l'artère radiale, nous nous sommes assurés qu'il existait entre les battements de l'une et de l'autre la plus complète indépendance, comme en témoigne le tracé ci-dessus, pris au hasard parmi ceux qui sont en notre possession (fig. 7).

Nous étions donc fixés sur le fonctionnement de l'oreillette droite et du ventricule gauche. Les tracés œsophagiens nous ont appris à leur tour que les soulèvements dus à la contraction active de l'oreillette gauche se montraient, dans le temps, complètement indépendants, de ceux dus aux battements de la pointe et de la radiale (fig. 8).

En revanche, l'inscription simultanée de la pulsation œsophagienne et de la pulsation jugulaire (fig. 9) nous révélait une synergie parfaite, nous permettant de conclure que les deux oreillettes, droite et gauche, battaient au même moment.

L'électro-cardiogramme enfin, que le professeur Weiss et M. Bull ont eu l'obligeance de pratiquer en notre présence, nous a renseignés sur l'activité du ventricule droit, seule partie du cœur qui eût échappé à notre exploration, en même temps qu'il confirmait chacune de nos précédentes constatations.

Sur le trajet ci-joint (fig. 10), la contraction des deux oreillettes se marque, en effet, comme à l'état normal, par un seul soulèvement présystolique, la systole des deux ventricules par un unique soulèvement systolique. On peut donc être assuré que les deux oreillettes d'une part, les deux ventricules de l'autre se meuvent de concert, car Kraus et Nicolaï ont établi que, s'il en est autrement, il y a dédoublement sur l'électro-cardiogramme de l'une ou l'autre des ondulations que nous venons de décrire.

Pourtant, les deux soulèvements considérés se distinguaient des soulèvements physiologiques en ce qu'ils avaient perdu leurs rapports chronologiques normaux ; au lieu de rester séparés par un intervalle fixe, ils apparaissaient sur les courbes

aux distances les plus variables et les présystoliques se trouvaient être nettement plus nombreux.

L'existence de la dissociation auriculo-ventriculaire était ainsi confirmée à nouveau.

Nous ferons remarquer que l'électro-cardiogramme donnait encore, dans le cas présent, une autre indication d'ordre différent, mais de réel intérêt.

Aux deux ondulations que nous avons trouvées chez Mil..., il s'en ajoute chez l'homme sain une troisième survenant après le début de la systole ventriculaire et dont la cause est d'ailleurs mal connue. Ce troisième soulèvement manquait constamment sur nos tracés. Or, s'il faut en croire Einthoven, Kraus et Nicolaï, cette absence constitue un symptôme grave, car elle indiquerait que le myocarde ventriculaire est atteint d'une lésion assez profonde pour le rendre incapable d'expulser périodiquement la totalité de son contenu dans l'aorte ; or, chez Mil..., aucun signe clinique ne pouvait faire croire à l'existence d'une insuffisance cardiaque.

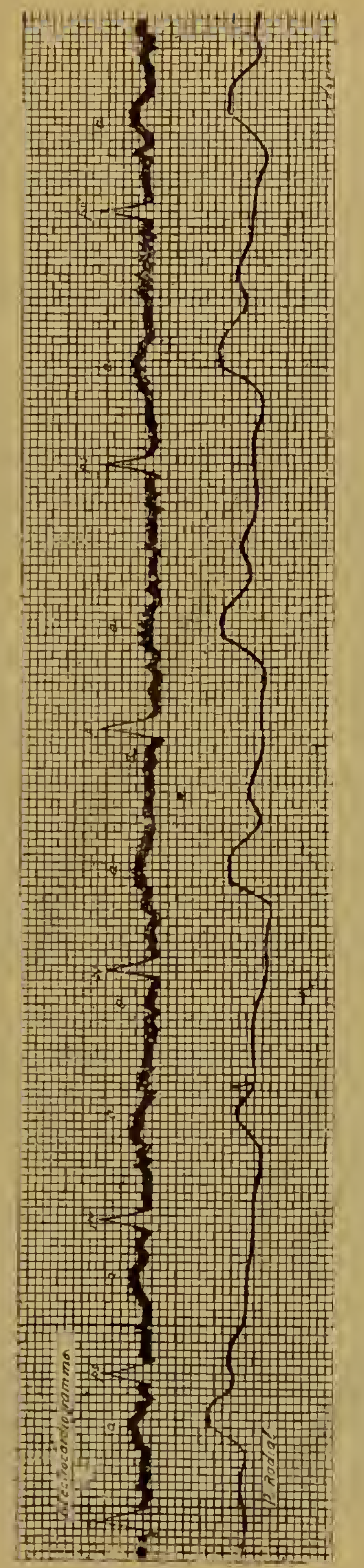


Fig. 10. — Électro-cardiogramme et pouls radical. Les soulèvements dus aux contractions de l'oreillette (*a*) sont beaucoup plus nombreux que ceux des ventricules (*ps*). Le soulèvement ventriculaire protosystolique (*ps*) est nettement marqué : le soulèvement mésosystolique est peu marqué ou absent. (Dissociation auriculo-ventriculaire.)

Si donc l'interprétation du phénomène en question était exacte, l'électro-cardiographie devrait rendre de signalés services aux cliniciens, car elle pourrait donner sur l'état anatomique et fonctionnel du myocarde des renseignements impossibles à obtenir par d'autres moyens (1).

L'observation précédente prête à plusieurs constatations instructives.

Nous y voyons d'abord démontré d'une manière irréfutable que le pouls lent chez notre malade était bien la conséquence d'une dissociation auriculo-ventriculaire, car l'exploration des oreillettes droite et gauche nous révélait, outre leur synergie, l'indépendance de leurs battements, vis-à-vis de ceux des ventricules.

Nous ne croyons pas que pareille démonstration ait été encore donnée d'une façon aussi complète ; car, si les travaux de Rautenberg, Minkowski, Joachim, Janowski nous ont appris quel progrès réalisait, pour l'étude du pouls lent, l'emploi de la méthode œsophagienne isolée ou combinée avec la méthode jugulaire ; si les recherches d'Einthoven nous ont initiés à l'interprétation de l'électro-cardiogramme obtenu au cours de la même affection, c'est la première fois, croyons-nous, que se trouvent simultanément mis en œuvre les trois procédés indiqués plus haut.

La concordance parfaite des résultats obtenus par des voies différentes devient la meilleure preuve que ces méthodes, non seulement peuvent se compléter, mais encore se contrôler l'une l'autre, un tel contrôle donnant ainsi comme la garantie de leur exactitude respective.

Un autre fait doit être mis en évidence, à savoir que le véritable pouls lent permanent (avec dissociation auriculo-ventri-

(1) Au moment où paraît cette observation, l'exactitude du renseignement fourni par l'électro-cardiographie se confirme. Mil... est atteint, depuis quelques semaines, de dyspnée d'effort et de crises asthmatiformes nocturnes. Son cœur est manifestement distendu, comme aussi son système veineux. Les premiers signes effectifs d'insuffisance cardiaque viennent donc d'apparaître chez lui.

culaire) peut exister sans bradycardie excessive. Notre cas appartient, en effet, à la maladie de Stokes-Adams par l'anomalie spéciale de l'activité cardiaque révélée par les tracés, comme aussi par ses caractères cliniques généraux. Tout tendait à réaliser le tableau de l'affection en question, et la lenteur du pouls, et les syncopes, et l'évolution en deux phases, l'une paroxystique, l'autre où la bradycardie devient définitive, enmême temps que disparaissaient les pertes de connaissance.

Notre observation représente bien une variété nouvelle de pouls lent permanent, car, jusqu'ici, on croyait avec Hering que, dans le cas de dissociation complète, le pouls tombait nécessairement à trente pulsations environ par minute, et les premiers faits réunis par l'un de nous semblaient corroborer strictement cette opinion. Nous croyons avoir apporté la preuve que la règle souffre, ici, des exceptions et qu'un ventricule peut conserver d'une façon permanente, avec un fonctionnement indépendant de celui des oreillettes, une fréquence d'environ cinquante battements par seconde.

Action de la nicotine sur le cœur isolé de quelques mammifères (N° 85).

Bien que de nombreux travaux aient été consacrés à la nicotine, peu d'entre eux ont envisagé d'une façon systématique l'action de cet alcaloïde sur le cœur isolé de mammifère. De plus, les tracés publiés n'ont pas souvent la netteté voulue et ne se superposent pas d'une manière assez probante aux conclusions exprimées. Nous avons donc jugé bon de reprendre la question, avec le docteur C. Pezzi. Nous nous sommes servis de l'appareil de perfusion imaginé par le professeur Pachon et qui nous permettait d'irriguer le cœur d'une façon prolongée avec le liquide de Ringer-Locke, contenant la nicotine à des doses variables, selon les besoins de l'expérience. Le taux des solutions employées allait de 1 p. 10,000 à 1 p. 100,000 ; pourtant

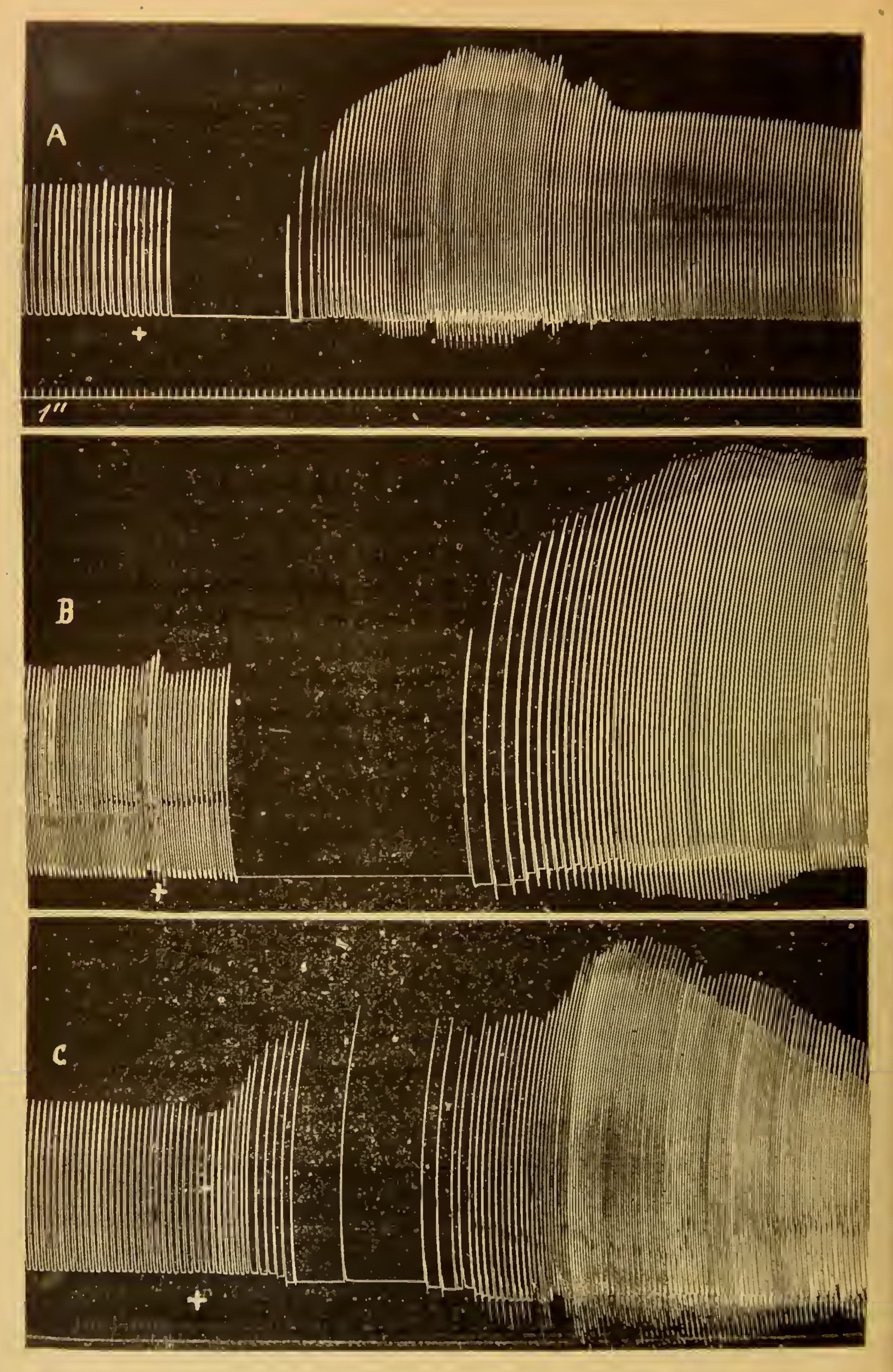


Fig. 11. — Tracé A, + nicotine à 1 p. 10.000.
Tracé B, + nicotine à 1 p. 25.000.
Tracé C, + nicotine à 1 p. 100.000.

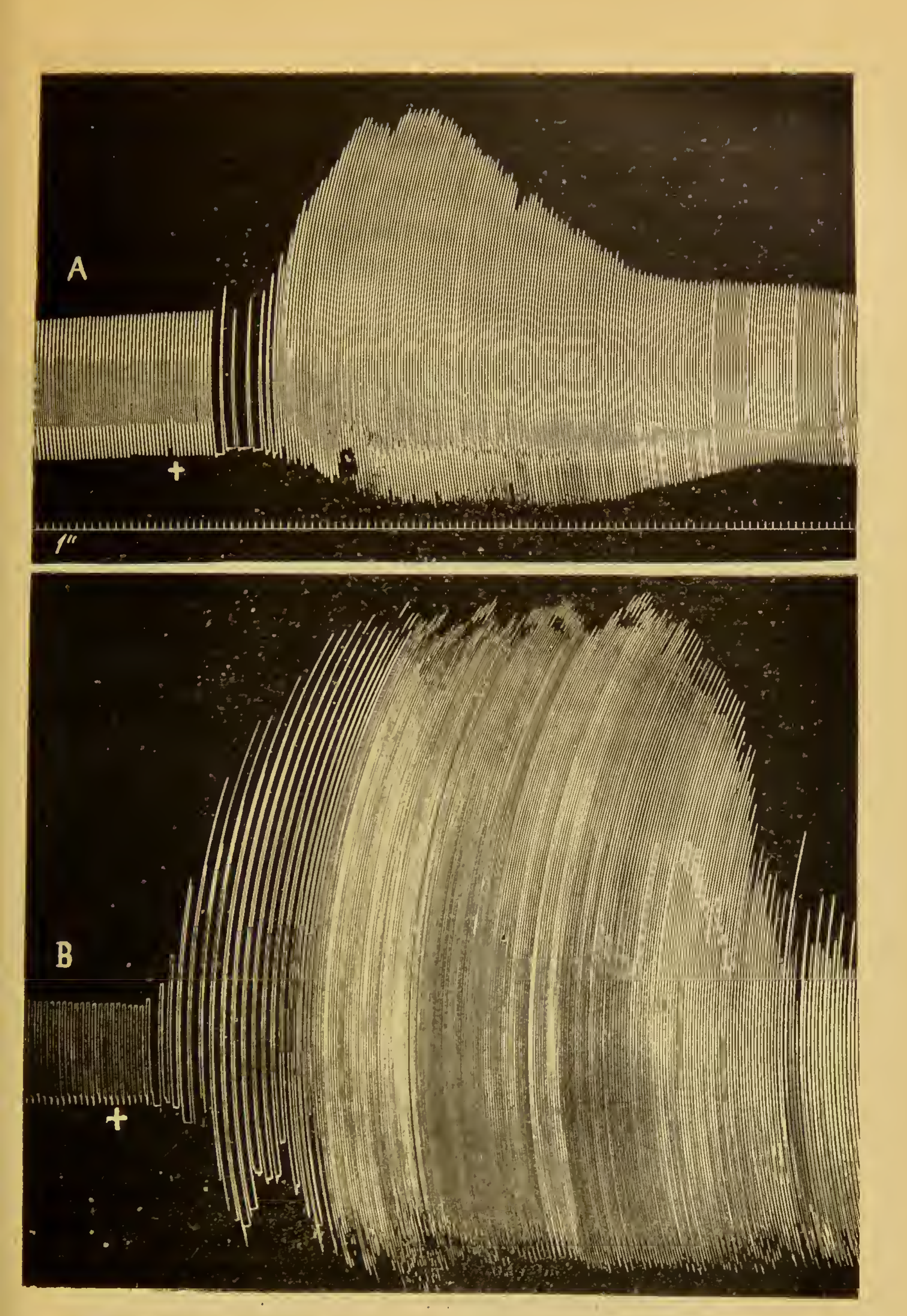


FIG. 12. — Tracé A, cœur isolé de macaque, + nicotine à 1 p. 11 100.
Tracé B, cœur isolé de chien, + nicotine à 1 p. 10 000.

les solutions à 1 p. 5,000,000 se sont encore montrées actives, faiblement il est vrai. Les cœurs des différents animaux soumis à l'expérience (lapins, chiens, macaques) ont réagi sensiblement de la même manière.

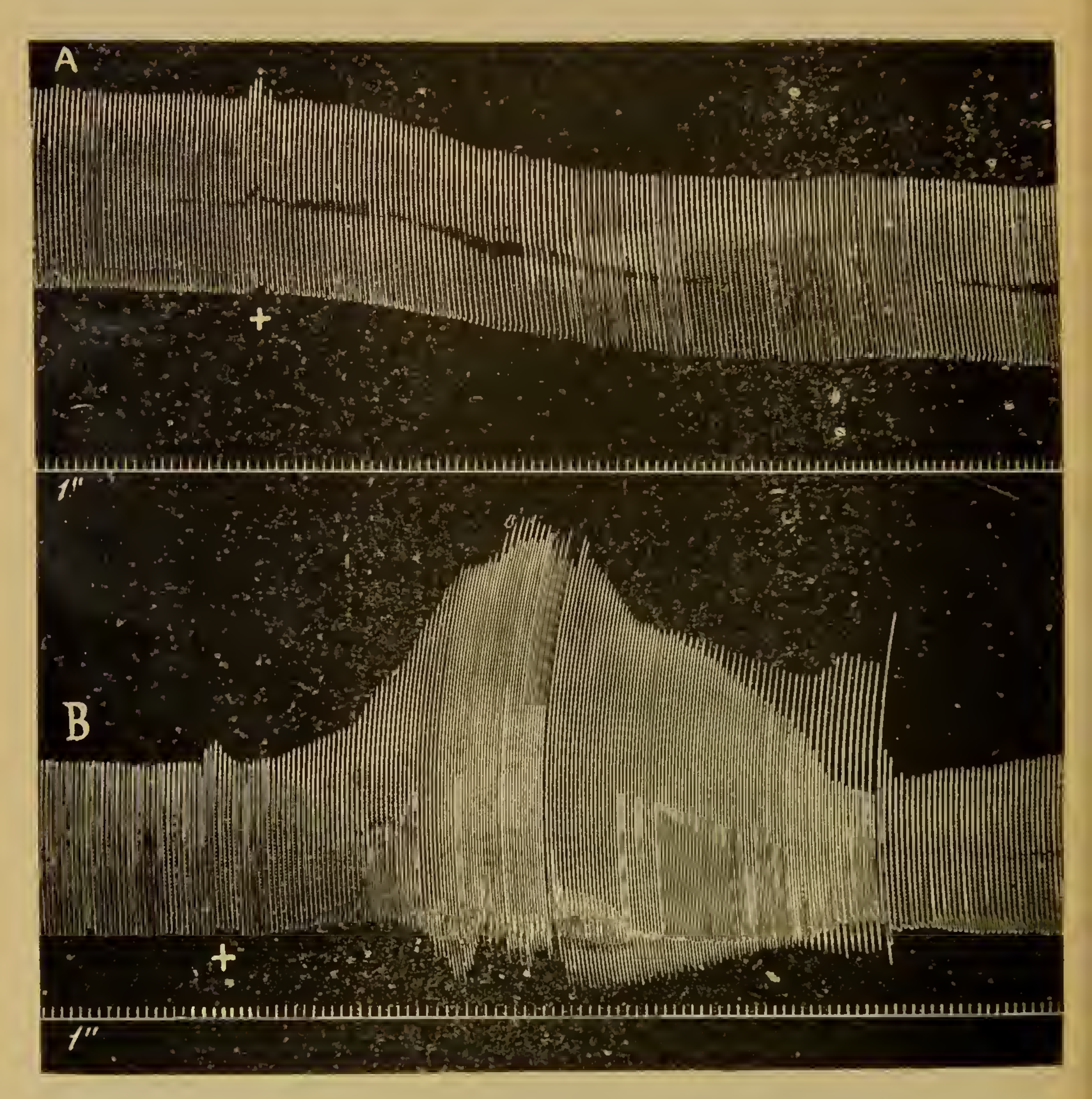


Fig. 13. — Tracé A, + solution d'atropine à 1 p. 2.000, diminution du tonus sans modification du rythme.

Tracé B, continuation du tracé A, nicotine à 2 p. 50.000. Il ne se produit plus ni l'arrêt, ni le ralentissement du cœur; l'accélération se produit encore.

Tous nos tracés nous ont permis de constater que le passage d'une solution de nicotine produit d'abord un arrêt du cœur en diastole, durant quelques secondes : à cette pause succèdent quelques contractions espacées et d'une énergie croissante : puis brusquement les battements s'accélèrent et il se produit une crise de tachycardie à laquelle se joint pendant un certain temps une augmentation considérable de l'amplitude des pulsations. Si l'on continue la perfusion, les battements finissent par se régulariser et leur nombre revient à peu près au chiffre noté avant le passage de la nicotine ; toutefois leur amplitude reste un peu plus grande. Il s'est donc produit une sorte d'accoutumance à l'action de l'alcaloïde ; bien plus, celui-ci semble désormais nécessaire au bon fonctionnement de l'organe ; car, si l'on fait passer à sa place une solution pure de Ringer-Locke, les battements s'affaiblissent et parfois même s'arrêtent pour ne reprendre que si l'on irrigue de nouveau le cœur avec la solution nicotinisée (fig. 14.) Ainsi la nicotine possède trois actions :

1° Une action inhibitrice, qui peut s'exercer à plusieurs reprises au cours d'une même expé-



FIG. 14. — Tracé de cœur de macaque, ++ Ringer-Locke pur, + nicotine à 1 p. 10.000. Au commencement du tracé, le cœur battait sous l'influence de la nicotine.

rience, mais à condition *de laver suffisamment le cœur* dans l'intervalle ; cette action inhibitrice est due à l'excitation du système pneumogastrique intracardiaque ; car, si l'on fait circuler au préalable une solution d'atropine, la nicotine ne produit plus ni l'arrêt ni le ralentissement du cœur (fig. 13).

2° Une action accélératrice qui paraît liée à l'excitation des accélérateurs, bien qu'il soit difficile de décider si le myocarde n'est pas excité directement.

3° En plus de l'effet inhibiteur et de l'effet accélérateur la nicotine possède une action tonique remarquable, s'exerçant sur la fibre cardiaque, à tel point qu'il nous est arrivé de faire revivre, en quelque sorte, des cœurs qui avaient cessé de battre en les irriguant avec une solution nicotinisée. Cette action tonique peut être isolée des autres qui peuvent la masquer. Il suffit pour cela de faire passer alternativement, à de courts intervalles, une solution de nicotine et de Ringer-Locke pur.

Dans ces conditions, dès le deuxième passage, l'effet cardio-inhibiteur disparaît le plus souvent : plus tard il en est de même de l'action accélératrice, si bien que, finalement, le passage de la solution de nicotine donne lieu à un renforcement exclusif de la contraction cardiaque qui persiste pendant un certain temps sans que le rythme soit en rien modifié.

Influence de la fumée de tabac sur le cœur isolé de lapin (N° 94)

Nous avons constaté que les solutions de fumée, provenant de différents tabacs, employés à poids égaux (5 ou 10 p. %), sont, plus ou moins rapidement, déprimantes et qu'elles arrêtent le cœur en diastole, après avoir, cependant, donné lieu à des troubles initiaux (arrêt, tachycardie, renforcement des contractions), caractéristiques de la nicotine. Cette action déprimante s'est seule manifestée, à l'exclusion des autres, avec la fumée de caporal doux, c'est-à-dire dénicotinisé : on pourrait invoquer ici l'action de substances spéciales, telles que la collidine ; pourtant ce corps n'est actif qu'à une dose supérieure à celle contenue dans la solution de fumée. En revanche, la

fumée de plantes banales (feuilles de chêne par exemple) s'est montrée aussi déprimante que celle de caporal doux. Ainsi la fumée de tabac possède deux actions : l'une excitante due à la nicotine, l'autre déprimante due à des produits qui ne sont pas spécifiques, car ils peuvent naître de la combustion de végétaux quelconques (fig. 15).

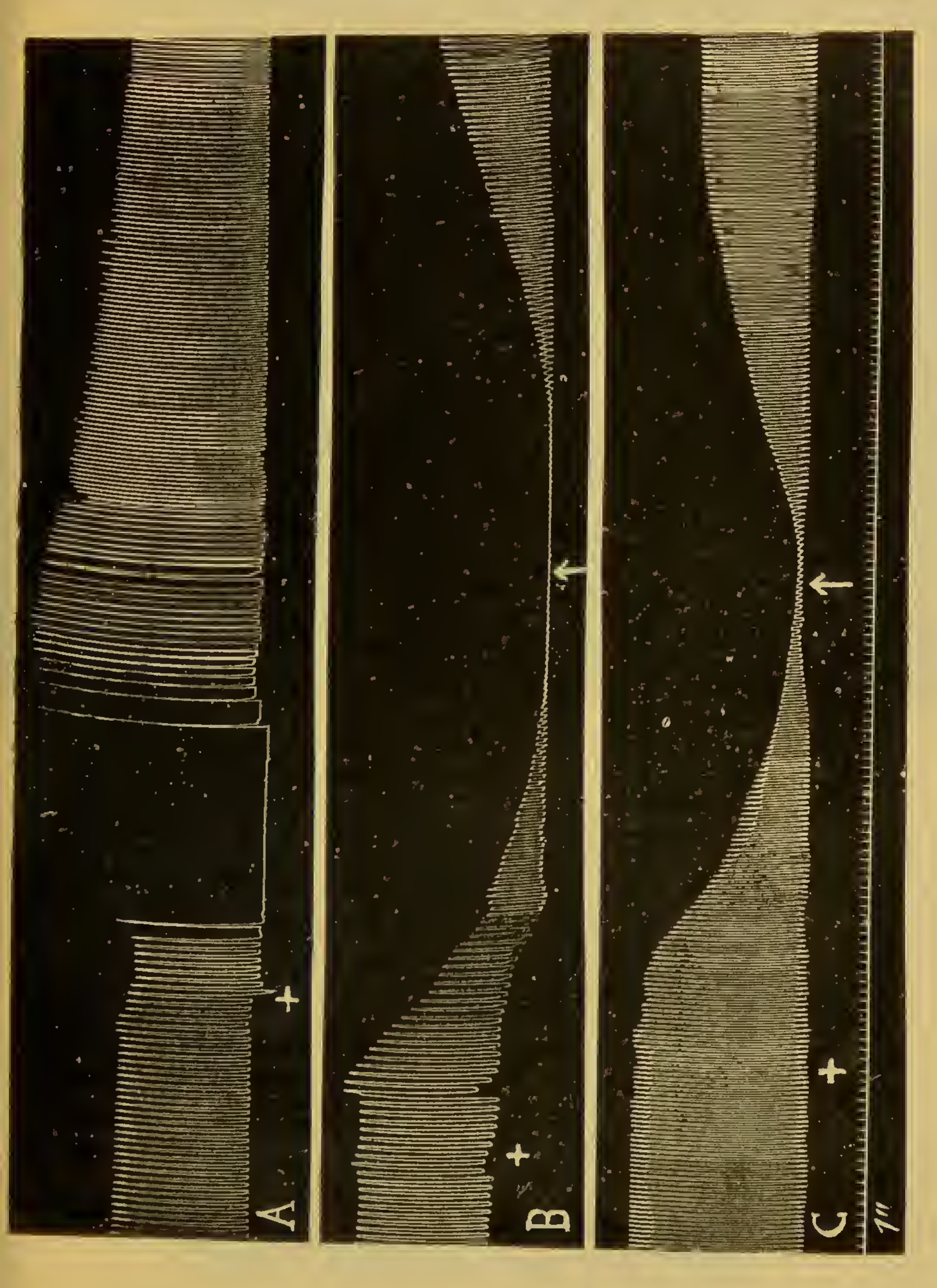


Fig. 15. — *A* + Passage d'une solution de fumée de caporal ordinaire.
B + Passage d'une solution de fumée de caporal doux.
C + Passage d'une solution de collidine à 1 p. 5.000.
↑ Passage de solution du Ringer-Locke.

Sur quelques troubles du rythme cardiaque provoqués chez le chien par la nicotine (Nos 86 et 91)

On sait depuis Traube, que la nicotine exerce, sur le cœur de chien *in situ*, des actions multiples consistant dans un ralentissement, voire même un arrêt, suivi d'une tachycardie avec renforcement des contractions. Avec M. Pezzi nous avons repris ces expériences, en inscrivant séparément les battements du

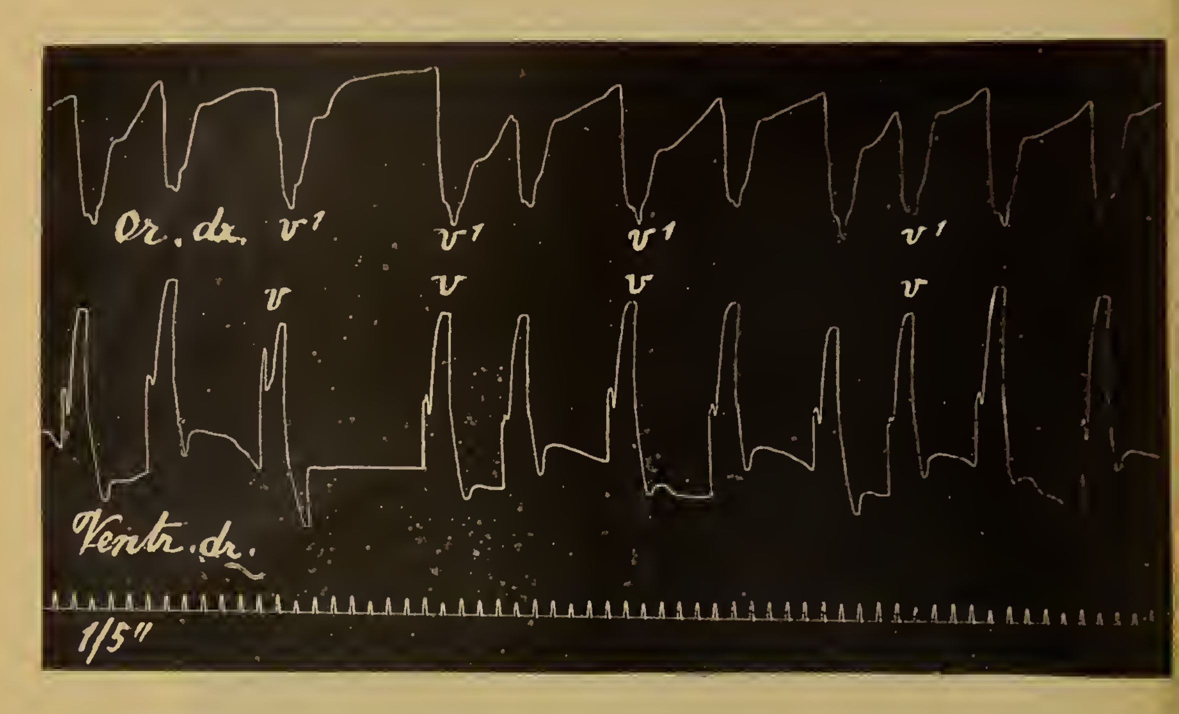


Fig 16. — *Or. dr.*, tracé de l'oreillette droite ; *Ventr. dr.*, tracé du ventricule droit ; *v*, contraction ventriculaire ; v^1, dépression témoignant d'un reflux tricuspidien. Temps : 1/5 de seconde.

ventricule droit et de l'oreille droite ; nous avons réalisé ainsi différents types d'arythmie expérimentale qui nous ont permis de mieux interpréter certains phénomènes analogues observés en clinique.

a) A la phase d'arrêt initial, qui porte sur toutes les parties du cœur, en succède une autre pendant laquelle l'oreillette reste immobile, tandis que le ventricule bat d'une façon arythmique ; certains détails du tracé nous ont amenés à admettre l'existence d'une insuffisance tricuspidienne concomitante (fig. 16). Ces

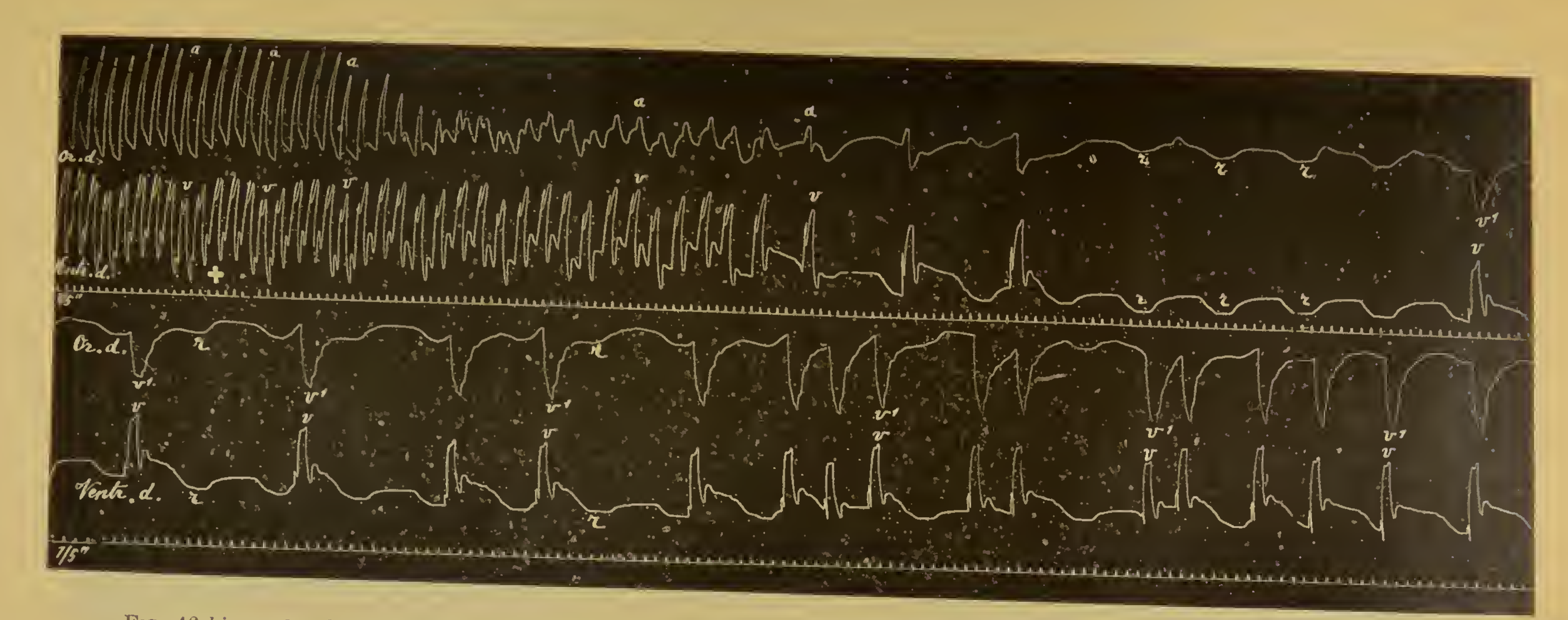


Fig. 16 *bis*. — *Or. d.*, tracé de l'oreillette droite; *Ventr. d.*, tracé du ventricule droit; *a*, contraction auriculaire; *v*, contraction ventriculaire; +, injection de nicotine; v^1, dépression témoignant d'un reflux tricuspidien; *r*, ondulations dues au déplacement du cœur par les mouvements respiratoires. Elles sont surtout visibles pendant la longue période d'arrêt. Temps : $\frac{1}{5}$ de seconde. Tracés réduits de moitié.

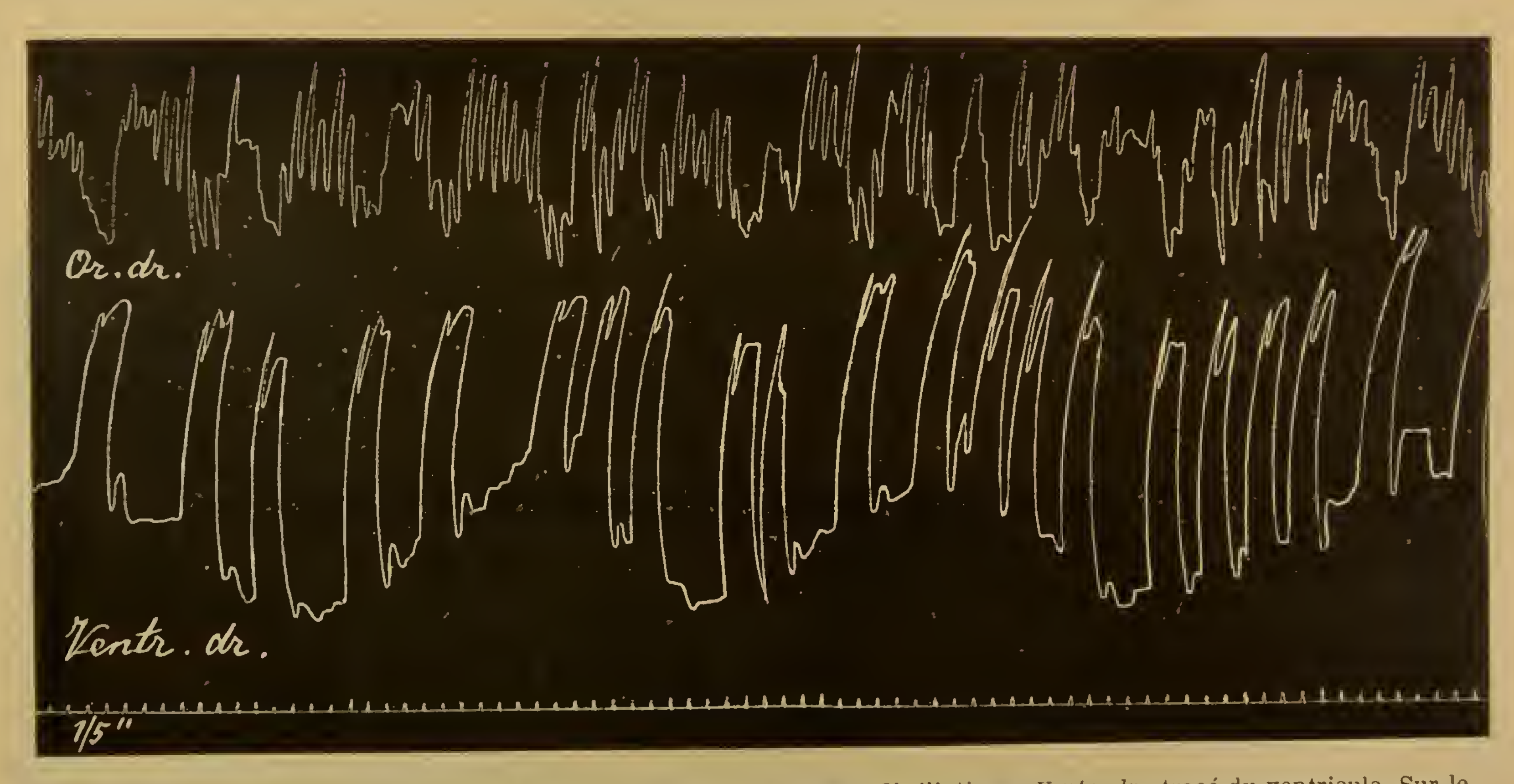


Fig. 17. — *Or. dr.*, tracé de l'oreillette droite présentant de grosses fibrillations : *Ventr. dr.*, tracé du ventricule. Sur le tracé de l'oreillette on remarque, au moment de la contraction ventriculaire, une dépression qui témoigne d'un reflux tricuspidien. Temps : $\frac{1}{5}$ de seconde.

phénomènes sont sous la dépendance d'une excitation du vague, car l'injection antérieure d'atropine empêche leur production (fig. 16 *bis*).

b) Quatre chiens sur vingt ont présenté, pendant la période précédente, une *fibrillation auriculaire* complète, avec arythmie ventriculaire (fig. 17).

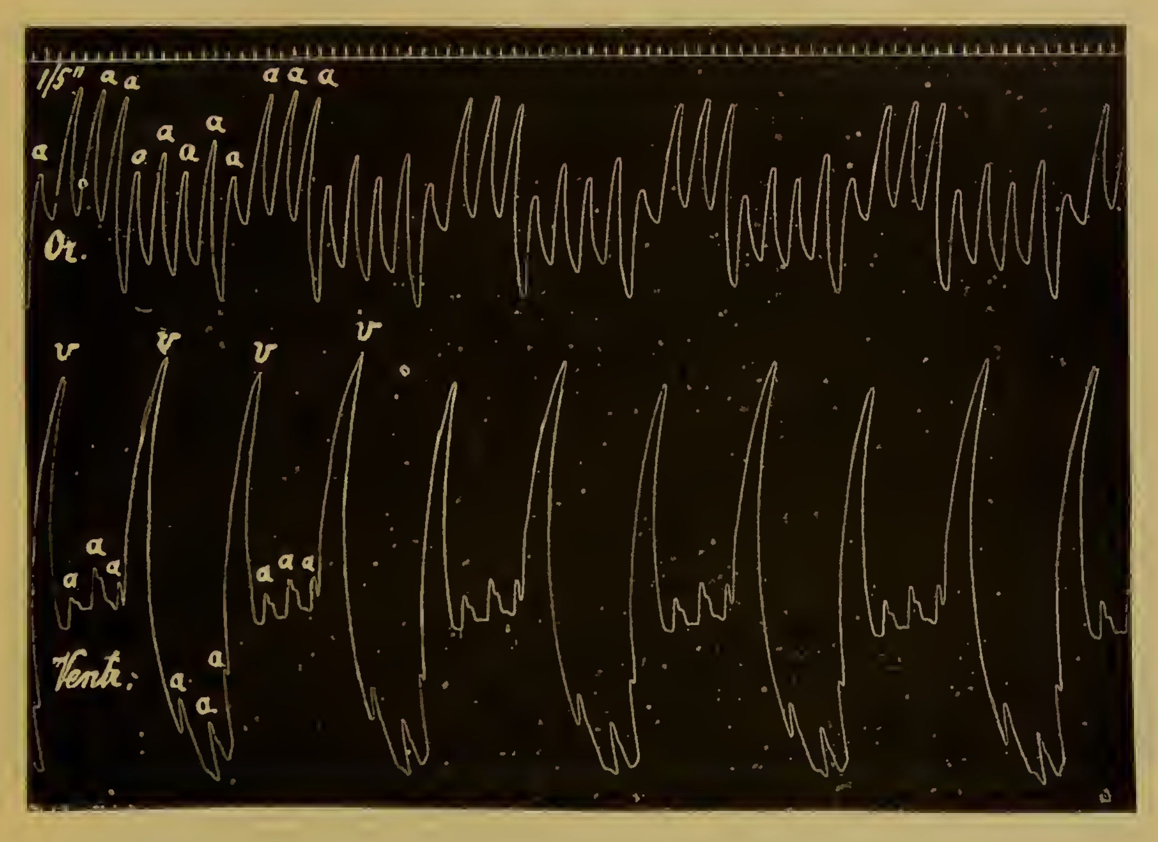


Fig. 18. — *Or.*, tracé de l'oreillette droite; *ventr.*, tracé du ventricule droit; *a*, contorsion de l'oreillette; *v*, cont. du ventricule. Les systoles de l'oreillette retentissent sur le tracé ventriculaire. Temps : 1/5 de seconde.

c) Deux animaux ont présenté une *dissociation auriculo-ventriculaire* incomplète (fig. 18).

d) Les *extra-systoles* n'étaient pas fréquentes et la plupart du temps affectaient le type auriculaire (fig. 19).

e) Au cours de la phase de *tachycardie*, nous avons noté généralement un raccourcissement marqué de l'espace A-V, qui sé-

pare la contraction de l'oreillette de celle du ventricule (fig. 20); ceci nous porte à admettre que, sous l'influence de la nicotine, le point d'origine du stimulus s'était déplacé vers une région inférieure, l'excitation étant devenue *hétérotope* suivant la terminologie d'Hering (fig. 21 et 22); dans d'autres circonstances, nous avons vu l'oreillette et le ventricule se contracter si-

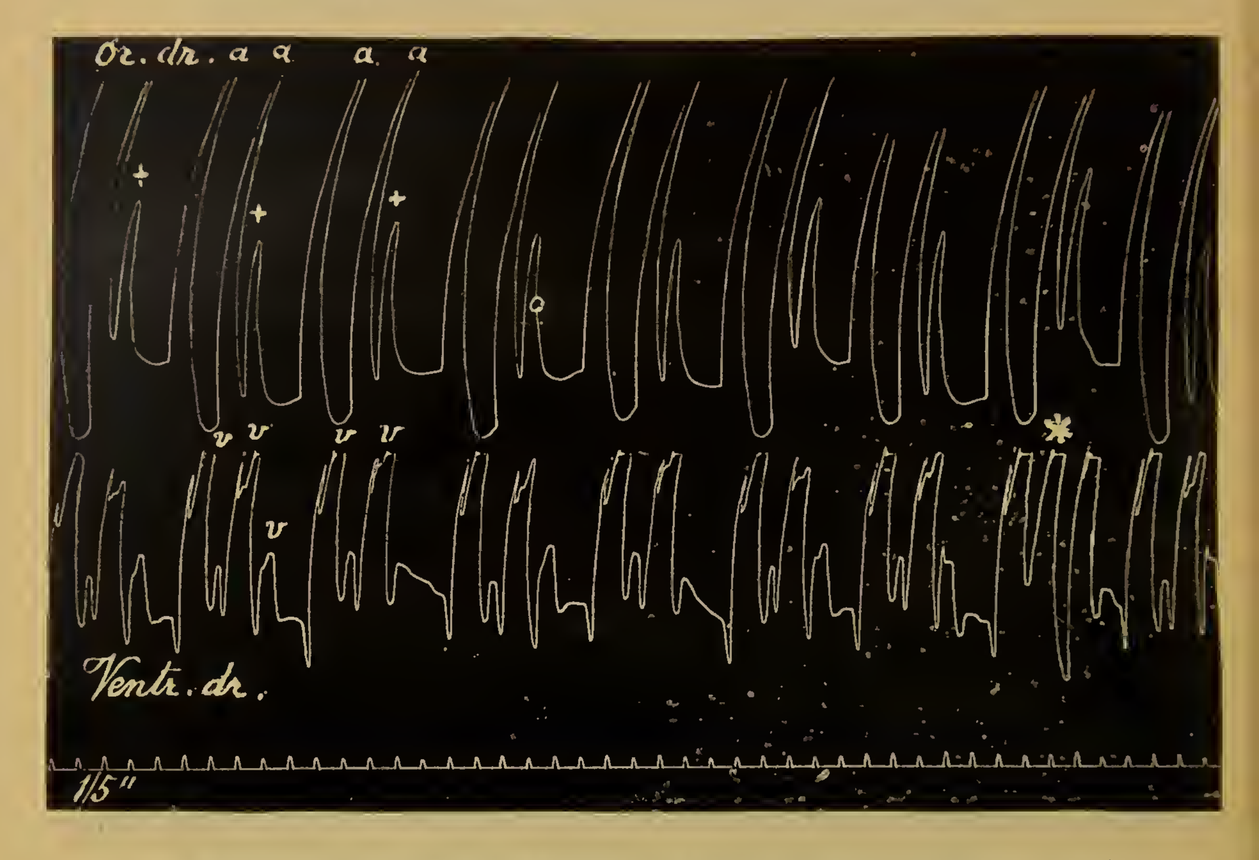


Fig. 19. — *Or. dr.*, tracé de l'oreillette droite; *ventr. dr.*, tracé du ventricule droit; *a*, contract. auriculaire; *v*, contraction ventricul.; + extrasystole auriculaire; extrasystole ventriculaire interpolée. Temps : 1/5 de seconde.

multanément; parfois même le rythme était rétrograde, la contraction auriculaire arrivant 1/20 de seconde plus tard que celle du ventricule.

La figure 22 montre le renforcement des contractions cardiaques dû au passage de la nicotine dans la circulation.

Ainsi nos expériences nous ont permis de réaliser les diffé-

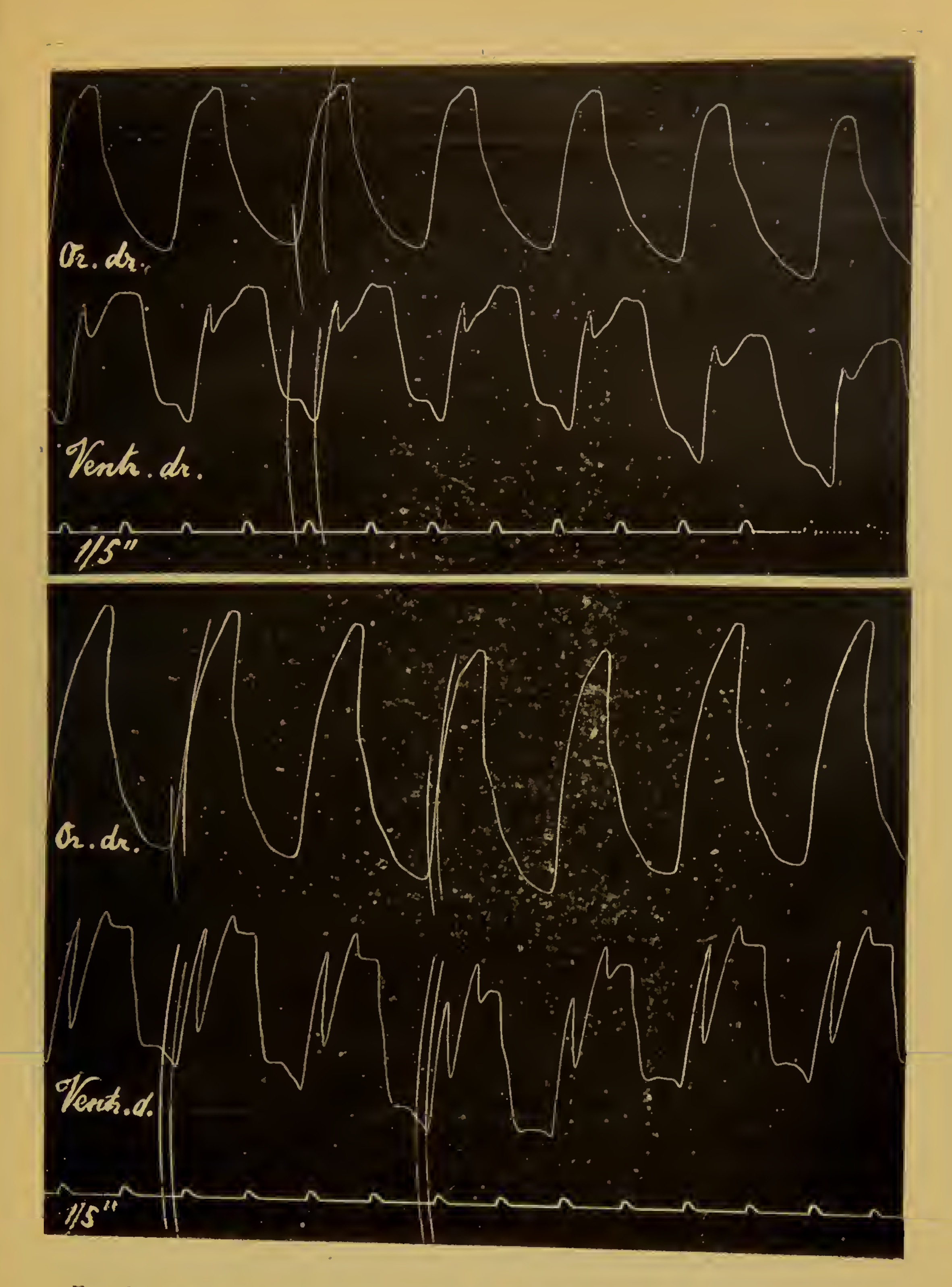


Fig. 20. — *Or. dr.*, tracé de l'oreillette droite : *Ven. dr.*, tracé du ventricule droit. Sur les tracés supérieurs, l'intervalle A-V mesure environ $\frac{1}{10}$ de seconde; il nemesure, par contre, que $\frac{1}{20}$ de seconde sur les tracés inférieurs. Temps : $\frac{1}{5}$'' de seconde.

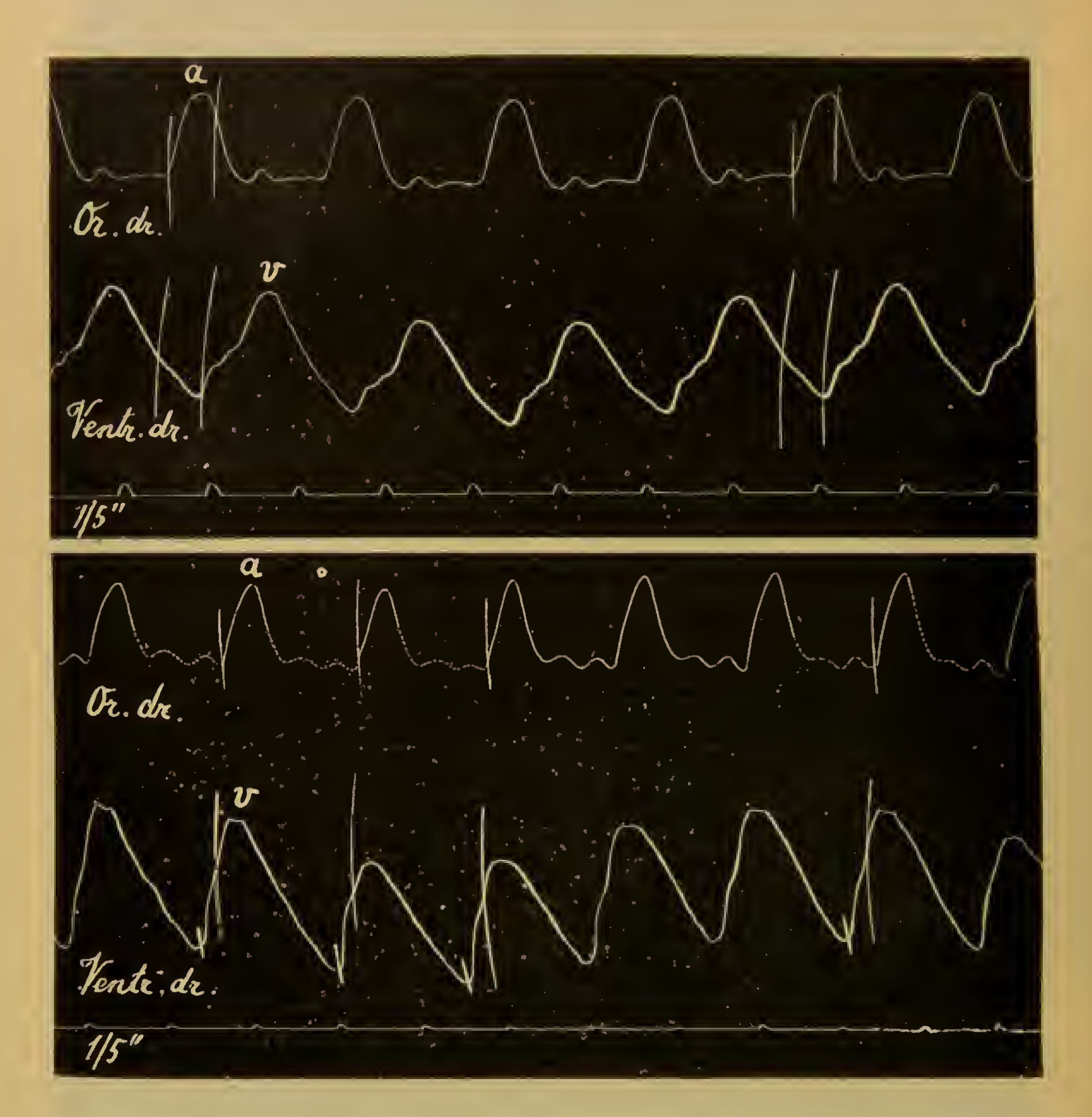


Fig. 21. — *Or. dr.*, tracé de l'oreillette droite; *ventr. dr.*, tracé du ventricule droit. L'intervalle *a-v* mesure 1/10 de seconde sur les graphiques supérieurs; l'intervalle *v-a* mesure 1/20 de seconde sur les graphiques inférieurs. Sur ceux-ci le repère qui indique le début de la contraction de l'oreillette correspond sur le tracé ventriculaire à celui qui coupe la ligne ascendante du cardiogramme. Le repère marquant le début de la systole du ventricule n'a été placé que pour mesurer correctement l'intervalle *a-v*. Temps : 1/5 de seconde.

rents types de tachycardie observés en clinique, et de montrer qu'ils peuvent se succéder au cours d'un même accès, cela vraisemblablement sous l'influence des nerfs accélérateurs, dont l'excitation est ici d'ordre toxique, alors qu'Hering n'avait envisagé que l'excitation électrique. Elles précisent aussi les rapports qui existent entre la paralysie ou la fibrillation auriculaire d'une part et l'arythmie ventriculaire de l'autre, rapports

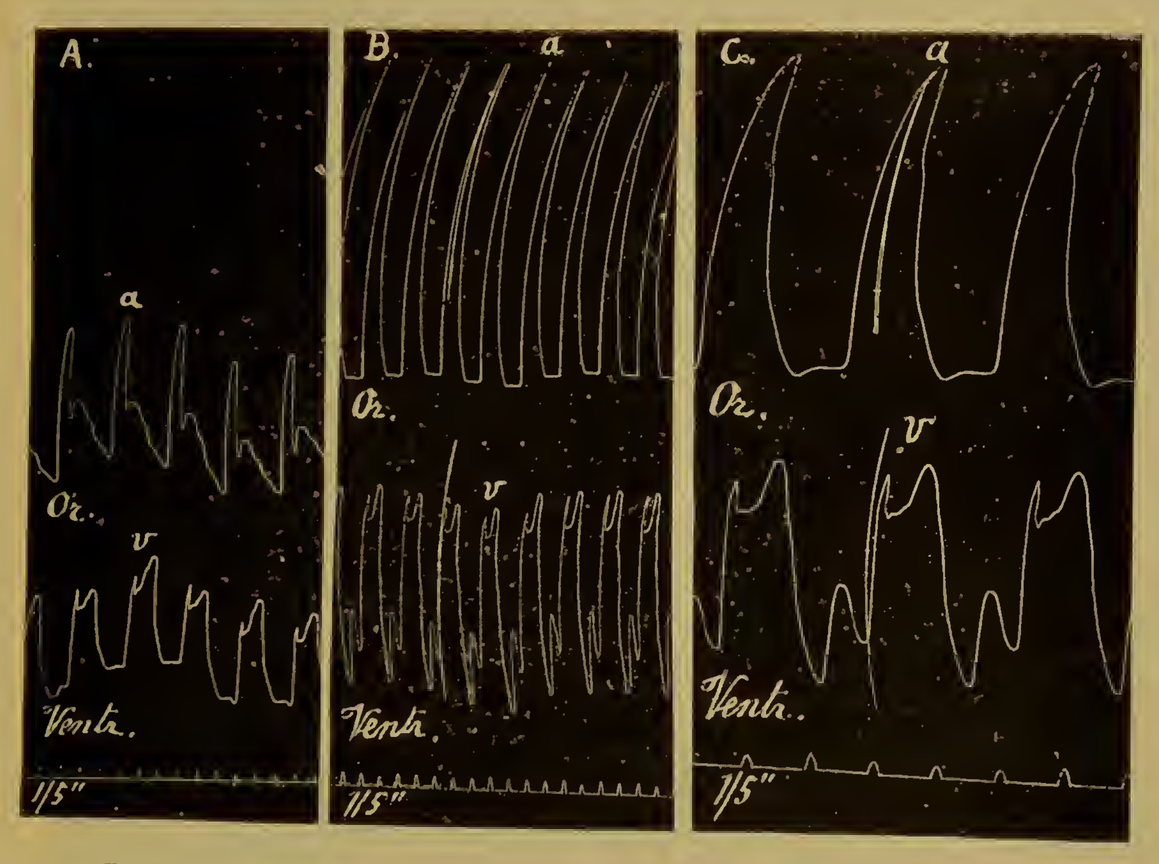


Fig. 22. — Tracé *A*, normal; tracé *B*, après l'injection de nicotine; tracé *C*, continuation du tracé *B*, mais pris à une plus grande vitesse. Temps 1/5 de seconde.

si discutés par les cardiologues. Ces phénomènes se passant uniquement à la phase où l'appareil cardio-inhibiteur se trouvait excité, on peut en conclure à l'influence prédominante de ce dernier : ainsi se confirme l'opinion des pathologistes qui admettent le rôle joué par les nerfs accélérateurs ou par le pneumogastrique dans la production de certaines arythmies cardiaques.

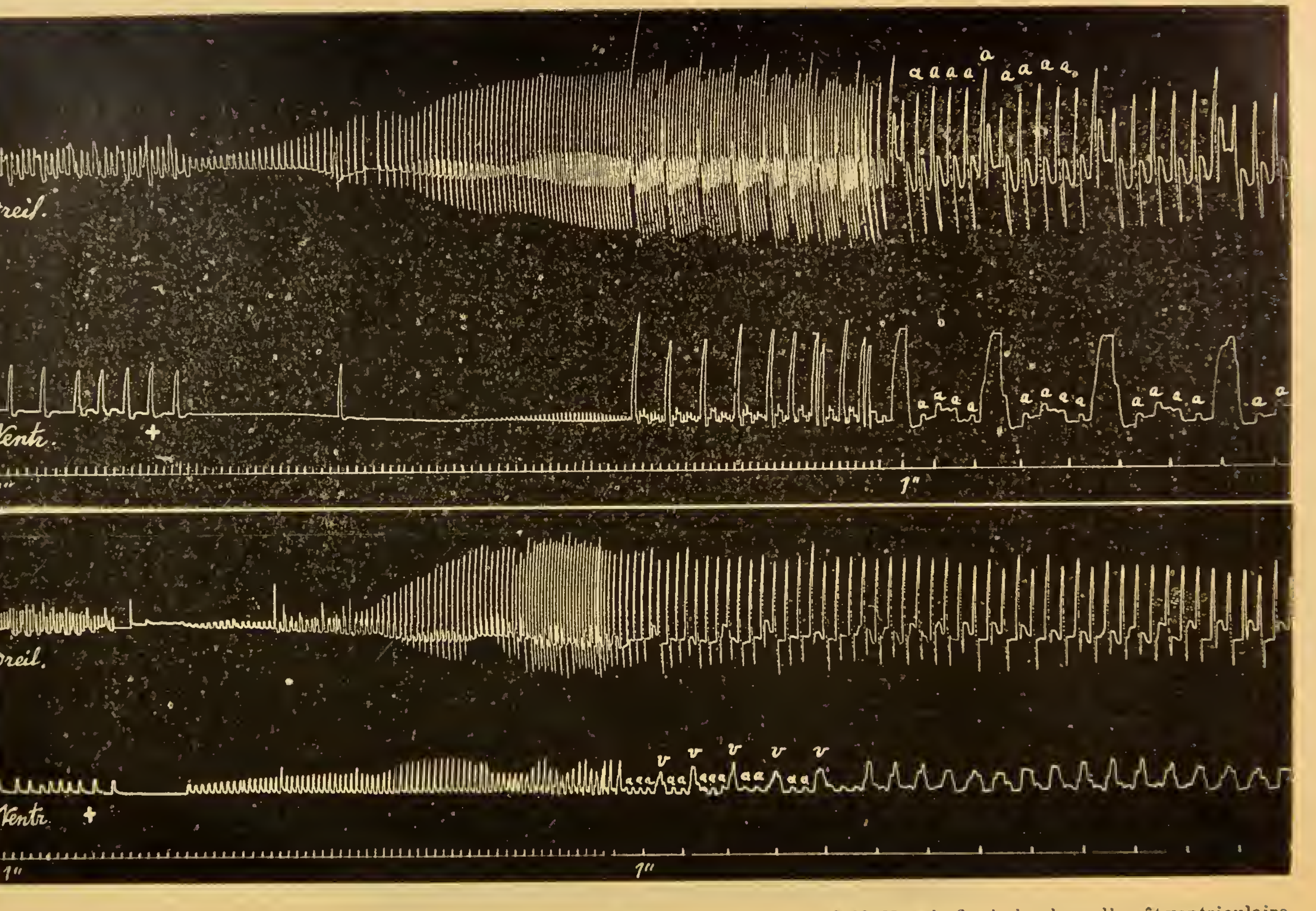


Fig. 23 — Tracé supérieur, dissociation auriculo-ventriculaire totale : + nicotine à 1 p. 20000. Vers la fin de la phase d'arrêt ventriculaire, aussi bien qu'après elle, les battements de l'oreillette retentissent sur le tracé du ventricule ; *a*, oreillette. Temps : 1 seconde. Tracé inférieur, dissociation auriculo-ventriculaire totale ; + nicotine à 1 p. 20000 ; *a*, oreillette ; *v*, ventricule. Temps : 1 seconde.

Recherches diverses sur l'appareil cardio-inhibiteur du cœur de lapin (N°s 87, 88)

La perfusion du cœur isolé de lapin, à l'aide de solutions de Ringer Locke additionné de nicotine, représente une méthode permettant d'exciter l'appareil nerveux cardio-inhibiteur d'une façon élective et dans son intimité. Aussi l'avons-nous appliquée à la recherche de la localisation même de cet appareil.

Dans une première série d'expériences, nous avons sectionné le faisceau atrioventriculaire ou faisceau de His, réalisant une dissociation auriculo-ventriculaire permanente et complète ; dans ces conditions, le passage de la nicotine détermine quand même l'arrêt initial au niveau du ventricule : une pareille constatation, en supposant que la nicotine excite un centre cardio-inhibiteur supraventriculaire, permet de supposer que les fibres excitomotrices et les fibres du vague doivent gagner les ventricules par des voies distinctes (fig. 23).

Dans une seconde série de recherches, après quelques tâtonnements, nous avons constaté que, si l'on sectionne la moitié droite de la racine aortique, adhérant au septum interventriculaire et à la partie antérieure de la cloison auriculaire, le passage de la nicotine ne détermine, en général, plus d'arrêt ventriculaire ; il y a donc lieu de penser que cette région représente, selon toute vraisemblance, le point où les fibres du vague pénètrent dans les ventricules (fig. 24).

Toutefois, le ventricule possède un centre cardio-inhibiteur situé ailleurs que dans les oreillettes et la cloison interauriculaire ; nous avons, en effet, sur un cœur isolé de lapin, pratiqué la résection des oreillettes et de la cloison, les ventricules restant seuls suspendus à l'aorte. Or, toujours nous avons observé l'arrêt initial dû à l'excitation du système pneumogastrique par la nicotine (fig. 25).

L'alcaloïde a même été capable de réaliser, sur le cœur privé d'oreillettes, les troubles connus en clinique sous le nom d'*arythmie perpétuelle*, ce qui prouve que, dans certaines

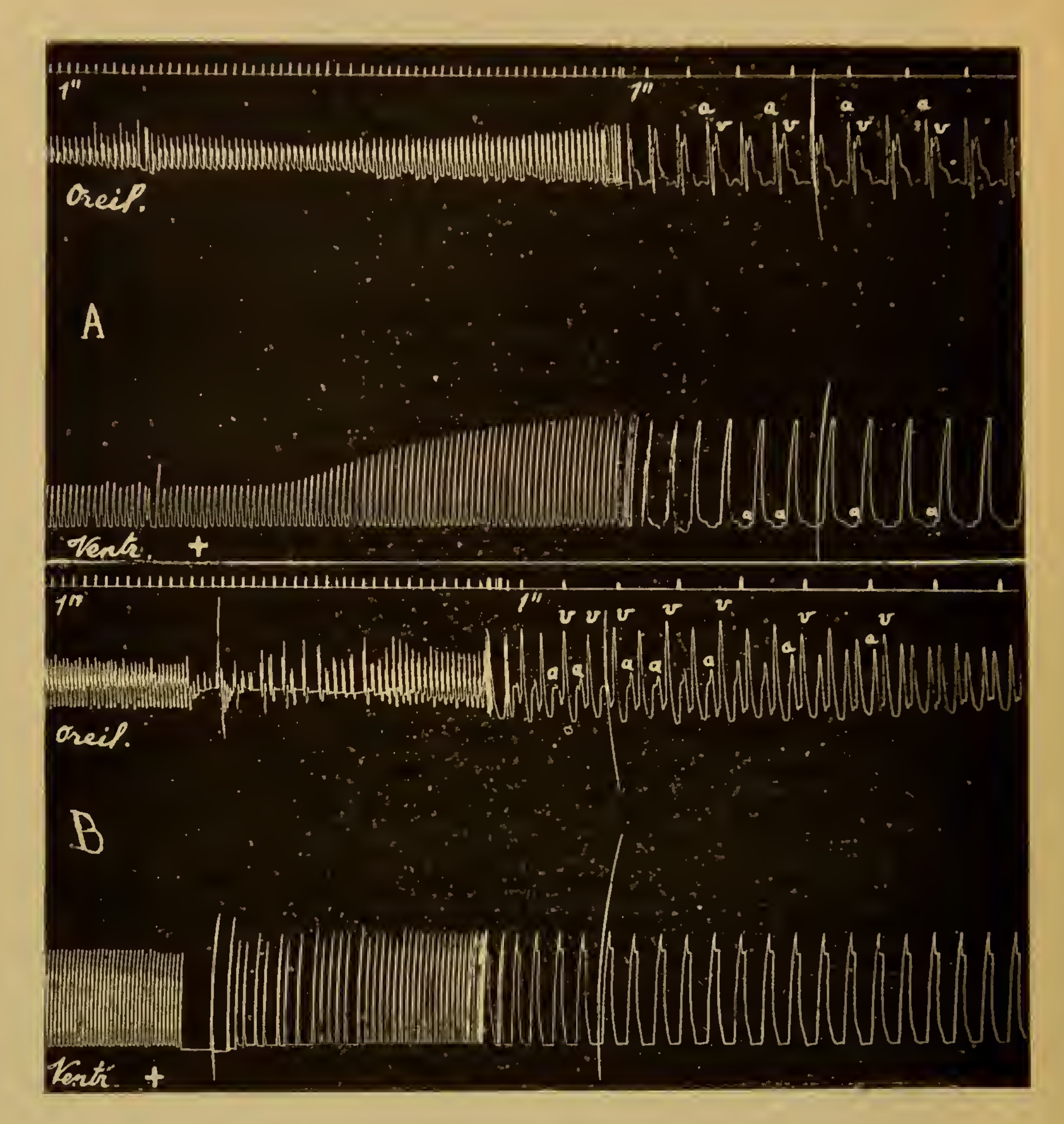


Fig. 24. — Tracé supérieur A, section de la base de l'aorte du côté droit, + nicotine à 1 p. 10.000 ; *a*, contraction auriculaire ; *v*, systole du ventricule retentissant sur le tracé de l'oreillette ; la partie droite du tracé est enregistrée à une plus grande vitesse, temps 1 seconde.

Tracé inférieur B, section de la base de l'aorte du côté gauche, + nicotine à 1 p. 10.000 ; *a*, contraction auriculaire ; *v*, systole du ventricule retentissant sur le tracé de l'oreillette ; la partie droite du trace est enregistrée à une plus grande vitesse, temps 1 seconde.

circonstances, le ventricule peut trouver en lui-même et hors de toute influence auriculaire le *primum movens* de ses contractions désordonnées (fig. 26).

Oblitération de l'aorte abdominale. (N° 93.)

Il s'agissait d'une femme de 65 ans, ayant autrefois présenté une hémiplégie transitoire et qui fut prise brusquement d'une paralysie complète avec un arrêt de la circulation et rétention d'urine. Les deux membres inférieurs étaient, dans leur totalité, violacés avec marbrures livides et présentaient un refroidissement accentué. La mort survint le lendemain dans le coma, avant que le sphacèle ait eu le temps de se produire ; seules, quelques phlyctènes étaient apparues.

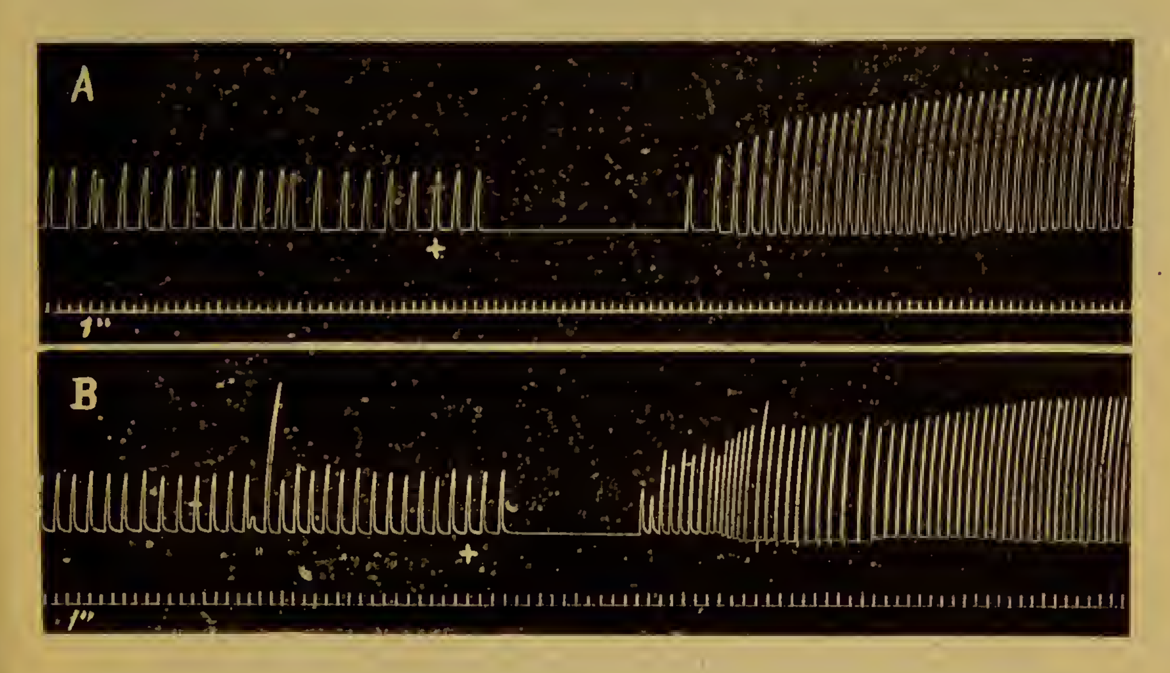


FIG. 25. — A. Cœur isolé de lapin sans oreillettes et sans cloison interauriculaire. Avant le passage de la nicotine (signe +) les battements ventriculaires automatiques sont lents, mais réguliers, on y remarque deux extrasystoles provoquées, sans repos compensateur. Après le passage de la nicotine (signe +) les ventricules s'arrêtent d'abord pendant un certain temps, puis les contractions s'accélèrent et se renforcent.

B. Cœur isolé de lapin, expérience identique à la précédente, mêmes remarques.

A l'autopsie, les différents viscères semblaient peu touchés. En revanche, l'aorte, encore plus au niveau de la crosse, présentait des lésions marquées d'athéromadeuse dans sa partie terminale. Elle était oblitérée par un volumineux caillot non adhérent et de formation récente partant de la bifurcation des iliaques primitives et remontant jusqu'au niveau des artères rénales qu'il n'oblitérait pas. L'intestin grêle était violacé et

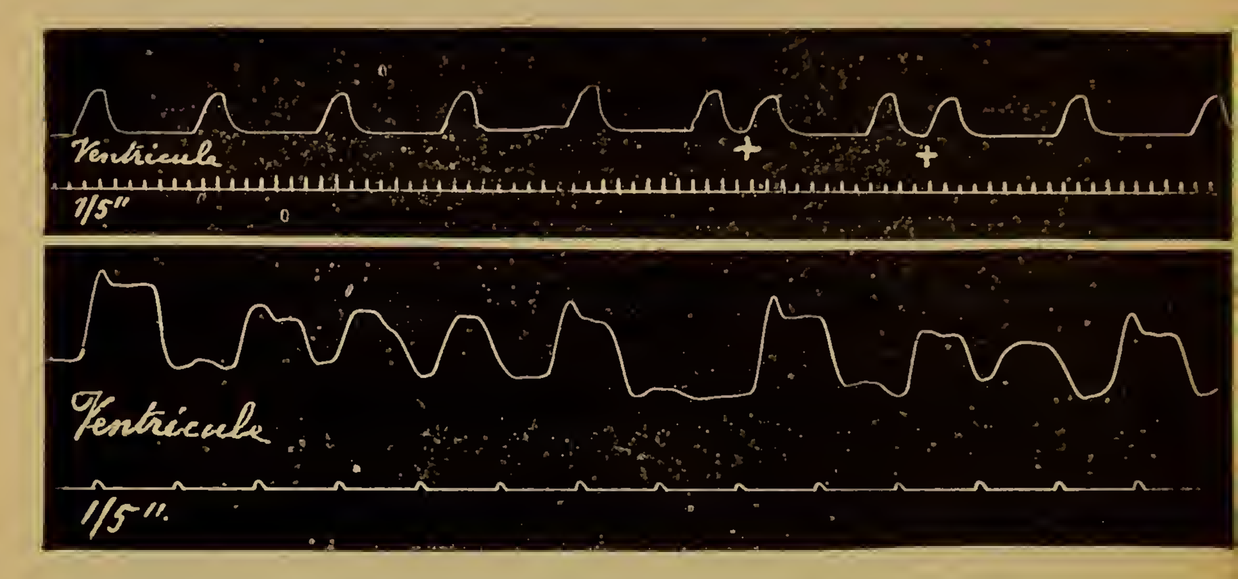


Fig. 26. — Cœur isolé de lapin privé d'oreillettes et de cloison interauriculaire. Le tracé supérieur montre des contractions ventriculaires lentes et automatiques, deux extrasystoles provoquées (+) ne s'accompagnent pas de repos compensateur. Le tracé inférieur, enregistré à une phase où passait la nicotine, montre une arythmie ventriculaire complète. Temps : 1/5 de seconde.

congestionné ; la moelle épinière, dans sa partie terminale, présentait une stase sanguine accentuée transformée au niveau du territoire correspondant au caillot. Enfin, on trouva les traces d'un ancien ramollissement siégeant au niveau de la frontale ascendante et du noyau lenticulaire du côté droit. La réaction de Wassermann, pratiquée après la mort, se montra fortement positive.

CHAPITRE IV

MALADIES DES REINS

L'épreuve du bleu de méthylène ; la durée et le taux de l'élimination. (N° 11.)

Dans leurs belles recherches sur l'application du bleu de méthylène à l'étude de la perméabilité rénale, MM. Achard et Castaigne avaient insisté sur l'importance que devaient prendre le temps et la durée de l'élimination provoquée ; avec M. Achard, nous avons envisagé le taux de l'élimination et nous avons dosé la quantité de bleu contenue dans les urines à l'aide d'un procédé colorimétrique dérivé de celui que MM. Lépine et Dreyfous avaient préconisé dans leurs travaux sur l'élimination de la rosaniline trisulfonate de soude.

Nous injectons sous la peau du malade 1 centimètre cube d'une solution de bleu de méthylène à 5 p. 100, soit 5 centigrammes ; l'urine du malade est recueillie 24 heures avant l'épreuve, puis, l'épreuve faite, toutes les 24 heures ; chaque échantillon d'urine soumis au dosage est d'abord additionné d'acide acétique et porté à l'ébullition de manière à transformer tout le chromogène en bleu ; on prend alors deux bocaux aussi exactement semblables que possible, on verse dans l'un une quantité déterminée de l'urine colorée destinée au dosage et dans l'autre la même quantité de l'urine non colorée recueillie après l'épreuve, on dilue ces deux urines avec la même quantité d'eau (2 à 3 litres en général) de manière à obtenir avec l'urine colorée une teinte assez claire, qui permettra une evaluation plus exacte ; puis on ajoute à l'urine non colorée goutte à goutte, avec une burette graduée, une solution titrée de matière colorante (1 p. 10,000) jusqu'à ce que les deux teintes soient devenues pareilles dans les deux bocaux ; on calcule

alors la quantité de matière colorante qu'il a fallu ajouter à la dilution d'urine incolore pour arriver à l'égalité des teintes : elle répond précisément à celle que contient l'urine colorée de l'autre bocal ; il ne reste plus qu'à rapporter cette quantité au volume de l'urine colorée émise par le malade.

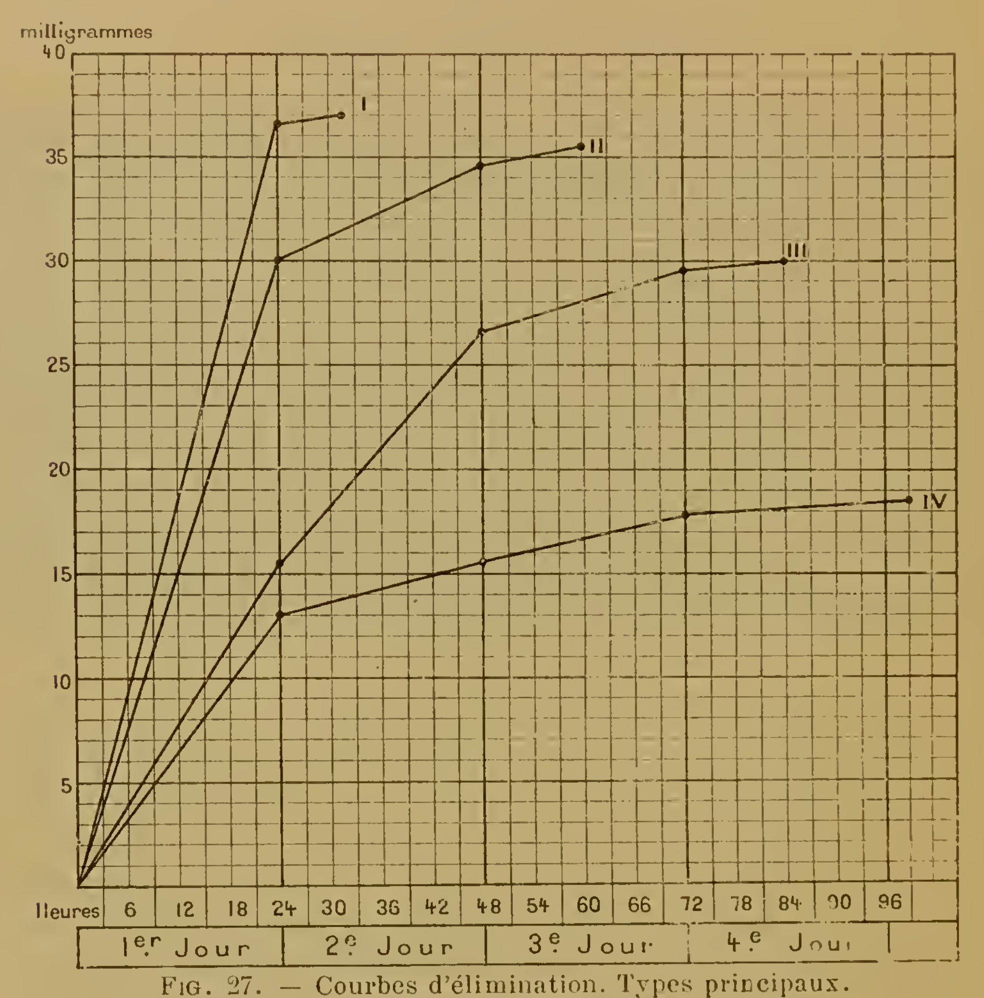


Fig. 27. — Courbes d'élimination. Types principaux.
I. Fièvre typhoïde avec albuminurie passagère. — II. Sujet sain. — III. Néphrite saturnine. IV. Néphrite interstitielle.

Il résulte de nos dosages que, chez les sujets dont la perméabilité peut être considérée comme normale, le bleu éliminé en 24 heures, à la suite d'une injection sous-cutanée de 5 centigrammes, atteint de 25 à 30 milligrammes, la quantité totale atteignant 35 milligrammes ; dans la néphrite interstitielle, au contraire, les chiffres peuvent s'abaisser à 8 milligrammes et

l'élimination totale à 16 milligrammes. Chez un malade atteint de fièvre typhoïde avec néphrite, le taux s'éleva au-dessus de 36 milligrammes en 24 heures, ce qui permet de classer cette observation dans la catégorie des cas de perméabilité exagérée admise par M. Bard.

Il nous a paru intéressant de suivre, au moyen de dosages successifs, toute la marche de l'élimination et d'établir des courbes indiquant le taux de la substance colorante qui a passé dans l'urine aux diverses périodes de l'élimination ; nous figurons quelques-unes de ces courbes, qui sont faciles à construire comme à lire, et qui nous paraissent susceptibles de rendre un compte assez exact de l'élimination propre à chaque sujet (fig. 27).

La quantité de bleu qui passe dans les premières 24 heures est la plus importante à connaître, car un rein qui fonctionne mal peut permettre une élimination totale presque aussi importante qu'à l'état sain, avec cette différence que cette élimination est beaucoup plus lente.

Ainsi, dans l'épreuve du bleu de méthylène, il ne suffit pas d'apprécier la date de l'apparition dans les urines de la matière colorante et la durée de son élimination ; le dosage de la quantité de bleu ajoutera des faits précis et faciles à observer en clinique.

L'élimination des doses répétées de bleu de méthylène.
(N° 12.)

Avec M. Achard nous avons mis en évidence la rétention provoquée du bleu dans l'organisme et montré la possibilité pour le rein normal, sous l'influence de doses répétées, d'exagérer l'élimination au point que celle-ci puisse excéder le taux physiologique.

Les courbes ci-dessous représentent l'élimination chez deux sujets, l'un normal, l'autre atteint de néphrite interstitielle, à qui l'on faisait ingérer chaque jour le matin à jeun 5 centigrammes de bleu en pilules (fig. 28).

La hauteur de la courbe indique, à la façon des tracés thermométriques, le taux de la matière colorante éliminée quotidiennement.

On voit sur ces tracés que, si pendant les premiers jours les quantités diffèrent rapidement, les deux sujets arrivent à éliminer à peu près le même taux en vingt-quatre heures. Il est évident que le rein lésé du brightique n'est pas redevenu normal. Ce qui s'est modifié, c'est la quantité de matière colorante en circulation dans le sang. La quantité de bleu retenue s'est accumulée de jour en jour; une proportion plus forte a donc circulé dans le sang et le rein, sans modifier sa perméabilité ni

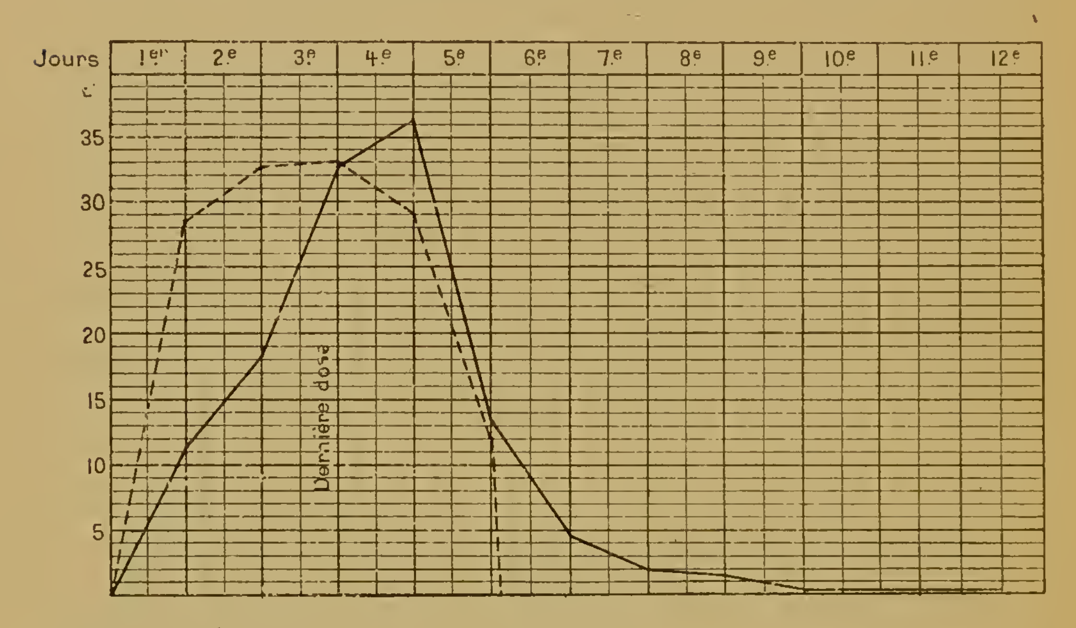


Fig. 28. — Élimination du bleu de méthylène pris pendant quatre jours à la dose de 50 milligrammes.

------- Sujet normal.
——— Néphrite interstitielle.

améliorer son fonctionnement, et a dû en laisser passer davantage. Mais, lorsque l'ingestion de la matière colorante a cessé, l'état pathologique s'est de nouveau révélé et le rein malade a dû mettre beaucoup plus de temps que le rein sain à débarrasser l'organisme du bleu qui s'y était accumulé.

Ainsi l'accumulation peut masquer les effets de l'imperméabilité et, chez un brightique, pour apprécier la perméabilité du rein vis-à vis d'une substance donnée, il faut savoir quelle quantité de cette substance est introduite dans l'organisme et soumettre par conséquent le sujet à un régime connu.

CHAPITRE V

INTOXICATIONS. MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

Article : **Empoisonnement par les champignons**

Éruption cutanée produite par l'acide picrique. (N° 16.)

Nous avons observé, avec M. Achard, un cas remarquable d'intolérance a l'égard de l'acide picrique; chez un malade, une légère application de ce médicament sur la face, pour une brûlure, détermina un érythème scarlatiniforme généralisé avec apparition sur la face de vésicules et, au niveau des mains et des pieds, celle de phlyctènes à contenu séro-purulent riche en streptocoque ; dans le sang il existait une éosinophilie se montant à 12 p. 100, éosinophilie que nous avons reproduite expérimentalement chez le chien par l'injection sous-cutanée d'acide picrique.

Intoxication expérimentale par le sérum d'anguille. (N° 16.)

Avec M. Loeper, nous avons montré que la peptone, en injections intra-veineuses, exerce chez le lapin une action préventive remarquable vis-à-vis du sérum d'anguille ; cette action s'exerce d'une manière complète quand l'intoxication est lente, et relative si l'intoxication est massive ; en revanche, si l'on pratique simultanément l'injection de peptone et celle de sérum d'anguille, l'atténuation de la toxicité est nulle ; de même, l'action de la peptone disparaît quatre jours après l'injection. Nos recherches confirment celles de MM. Gley et Camus, qui ont constaté une légère atténuation de la toxicité du sérum d'anguille par l'antiplasmase obtenue par la circulation artificielle de propeptone dans le foie.

Nous avons aussi étudié la formule hémo-leucocytaire chez des lapins intoxiqués par le sérum d'anguille. Il existe, en pareil cas, une hypoleucocytose marquée, avec fonte rapide des polynucléaires ; chez les animaux ayant reçu des doses faibles de sérum non mortel et chez ceux qui ont reçu préalablement une injection de peptone et ont résisté à l'intoxication, il existe au contraire de l'hyperleucocytose avec polynucléose et présence fréquente d'hématies nucléées.

LE SÉRO-DIAGNOSTIC CHEZ L'ENFANT

Le séro-diagnostic chez l'enfant. (N° 14.)

En présence des résultats discordants obtenus par divers auteurs, nous avons repris l'étude de la question, et nos recherches nous ont montré que chez l'enfant la séro-réaction obéissait aux mêmes lois que chez l'adulte.

A propos du sporozoaire de la variole. Étiologie et pathogénie de la variole et de la vaccine. (N° 31.)

Revue générale, où nous analysons principalement les travaux de Roger et Weil, d'Ishigami, de Councilmann et de différents auteurs américains.

Étude biologique d'une levure isolée au cours d'une angine chronique. (N° 70.)

Avec M. Sartory, nous avons étudié un cas d'angine chronique ayant les caractères cliniques d'une pharyngo-mycose.

Après ensemencement d'une des concrétions pharyngées sur bouillon et gélose, on obtint la culture pure d'un bacille pathogène pour le lapin et présentant les caractères du pneumobacille de Friedlander ; sur sérum coagulé, on n'obtint aucune colonie apparente ; à la suite de deux ensemencements successifs, sur bouillon glucosé et sur carotte, il se développa chaque fois une levure, dont nous résumons ici les caractères.

Cette levure se présentait exclusivement sous la forme de cellules ovoïdes, allongées, de 7 à 10 μ de long sur 5 de large, isolées ou groupées par 5 ou 6, et bourgeonnant souvent à l'un des pôles ; sur aucun milieu nous n'avons pu obtenir la formation d'un mycélium ; de même, à aucun moment, nous n'avons pu constater la production de spores. Le champignon prend facilement les divers colorants et n'est pas décoloré par la méthode de Gram ; souvent, ses extrémités se colorent plus fortement que le centre, qui semble alors occupé par une petite vacuole.

Les cultures se développent à la température du laboratoire et aussi à 37°, la température optima semblant être de 30°. Tous les milieux usuels sont bons : liquide de Raulin, gélose, bouillon, milieux sucrés, décoction de pruneaux, etc.

Pourtant la carotte représente le milieu de choix sur lequel la culture devient rapidement épaisse : d'abord lisse et d'un blanc pur ; mais, au bout de quelques semaines, granuleuse, puis pulvérulente et *prenant une couleur rose pâle.*

Sur pomme de terre, il se forme de petites colonies saillantes et d'un blanc sale ; sur gélose, la traînée est blanchâtre.

Le microorganisme pousse mal sur le sérum coagulé et sur la gélatine qu'il ne liquéfie pas. Le lait est coagulé au bout de dix-huit jours, sans peptonification. Le champignon fait fermenter le saccharose, le maltose, mais non le galactose ; il sécrète de l'invertine et produit la fermentation alcoolique, mais ne provoque pas la formation d'aldéhyde ; l'amidon n'est ni liquéfié, ni saccharifié.

Inoculé sous la peau ou à la vulve du cobaye, la levure a déterminé des abcès et des nodosités, où nous avons pu la retrouver encore au bout de quinze jours, pourtant les lésions ont guéri d'elles-mêmes et nous n'avons pas pu obtenir l'exaltation de la virulence même par passages successifs.

Nous n'avons pu identifier notre levure avec aucun champignon connu ; aussi pouvons-nous admettre qu'il s'agissait d'une nouvelle espèce de *cryptococcus.*

Article : **Érysipèle de la face.** (N° 47)

Articles : **Vers parasites**

Dans une série d'articles parus dans *la Pratique médico-chirurgicale*, nous avons étudié les troubles produits par les divers parasites de l'homme, insistant spécialement sur les vers (ascarides, botriocéphale, oxyures, tænia, trichocéphale, etc.). Nous avons exposé les moyens de reconnaître leur présence et les principales méthodes de traitement.

Article : **Leishmaniose.** (N° 59.)

Éosinophilie dans la filariose humaine. (N° 27.)

Nouvelle observation de filaria loa.

Considérations sur l'hématologie des filarioses. (N° 43.)

La première de nos observations, publiée en collaboration avec M. Vaquez. concernait un malade atteint de double hydrocèle chyleuse et dont le sang contenait, pendant la nuit, de nombreux embryons de filaire. La numération des leucocytes permit de constater que des polynucléaires éosinophiles existaient dans la proportion de 10 p. 100.

Le second cas, publié en collaboration avec M. Wurtz, concernait une jeune femme atteinte, pendant un séjour dans le Congo français, d'œdèmes douloureux siégeant au niveau des diverses articulations et se développant par crises, d'où le tableau de l'affection tropicale décrite sous le nom d'œdème du Calabar ; plus tard apparut, sous la conjonctive oculaire, un petit ver blanc, long et gros comme une épingle, qui progressait lentement en serpentant ; après plusieurs tentatives infructueuses, le parasite était extrait ; il présentait tous les caractères d'une filaria loa mâle.

Sur 100 leucocytes on comptait au début 53 polynucléaires éosinophiles ; après l'extraction de la filaire, l'éosinophilie était tombée à 38 p. 100, en même temps que les phénomènes dou-

loureux s'atténuaient ; mais les œdèmes réapparurent dans la suite, en même temps que l'éosinophilie remontait au taux de 60 p. 100, symptôme permettant de supposer l'existence d'autres filaires. Pourtant jamais on ne put déceler d'embryons dans le sang circulant ; il n'existait pas dans les matières fécales de cristaux de Charcot-Leyden.

A propos de notre malade nous avons insisté sur la fréquence de l'éosinophilie au cours des filarioses ; notre malade avait d'abord été considérée comme rhumatisante et traitée inutilement par le salicylate de soude ; nous pouvons donc nous demander si la recherche de la formule hémoleucocytaire, pratiquée chez les malades ayant séjourné dans les régions tropicales et porteurs d'œdèmes douloureux mal déterminés, n'entraînerait pas un diagnostic précoce en permettant de dépister la filaire avant même que celle-ci n'ait apparu sous les téguments.

Action de la toxine diphtérique sur le cœur isolé du lapin. (N° 64).

Malgré les progrès réalisés récemment dans la technique expérimentale, peu d'auteurs ont étudié les effets produits par le passage des toxines microbiennes à travers le cœur isolé des mammifères. Les intéressants travaux de MM. Chantemesse et Lamy ne concernaient que le cœur de tortue, irrigué à l'aide de sang de lapin défibriné, auquel on ajoutait goutte à goutte la toxine.

Nous nous sommes adressés à la toxine diphtérique ajoutée au sérum de Locke et circulant dans le cœur isolé de lapin, grâce à l'appareil de Pachon : la quantité variait entre 0 cmc. 004 et 0 cmc. 001 par litre de liquide. Nos expériences ont porté sur 12 animaux et nous ont conduits aux constatations suivantes :

L'action de la toxine ne se fait pas sentir immédiatement, et ce n'est qu'environ cinq minutes après le début du passage que les battements cardiaques présentent une accélération

notable avec affaiblissement du tonus : l'énergie des contractions s'abaisse ensuite progressivement en même temps que les battements deviennent irréguliers, puis se ralentissent. La mort est survenue entre quarante et quatre-vingts minutes, soit brusquement, soit plus souvent après une diminution progressive de la hauteur des contractions, le tracé tendant insensiblement vers la ligne droite; l'arrêt se fait en diastole et le myocarde reste relâché. Deux échantillons de toxine, conservés pendant un certain temps et présentant une diminution notable d'activité, nous ont donné des résultats différents : après l'accélération primitive, on notait des alternatives d'accélération et de ralentissement, avec tendance à la tétanisation; après une période d'accélération terminale, la mort est survenue et le cœur présentait une tendance à la contracture.

Abstraction faite de ces effets spéciaux, sur lesquels nous reviendrons plus tard, la toxine diphtérique agit donc comme un paralysant de la fibre cardiaque du lapin, ainsi que l'avaient constaté chez la tortue MM. Chantemesse et Lamy ; toutefois, la période latente, signalée par ces auteurs, nous a semblé plus courte.

Tétanos grave. — Sérothérapie. — Guérison. (N° 81).

Cette observation concernait un jeune homme qui, à la suite d'une plaie à la main par arme à feu et malgré une injection préventive de 10 cent. cubes de sérum, présenta un tétanos généralisé avec température atteignant 39° 6, qui guérit en douze jours environ, après un traitement composé d'ingestion de chloral à hautes doses et d'injections quotidiennes de sérum antitétanique ; parmi ces injections, deux furent intra-veineuses, et introduisirent chaque fois 50 cent. cubes ; les autres furent sous-cutanées, la plupart de 50 cent. cubes, la quantité totale étant de 340 cent. cubes répartis en 7 jours.

Les accidents sériques se produisirent à deux étapes de la maladie. Les uns furent immédiats et les réactions cutanées locales furent tellement intenses qu'elles nous obligèrent à

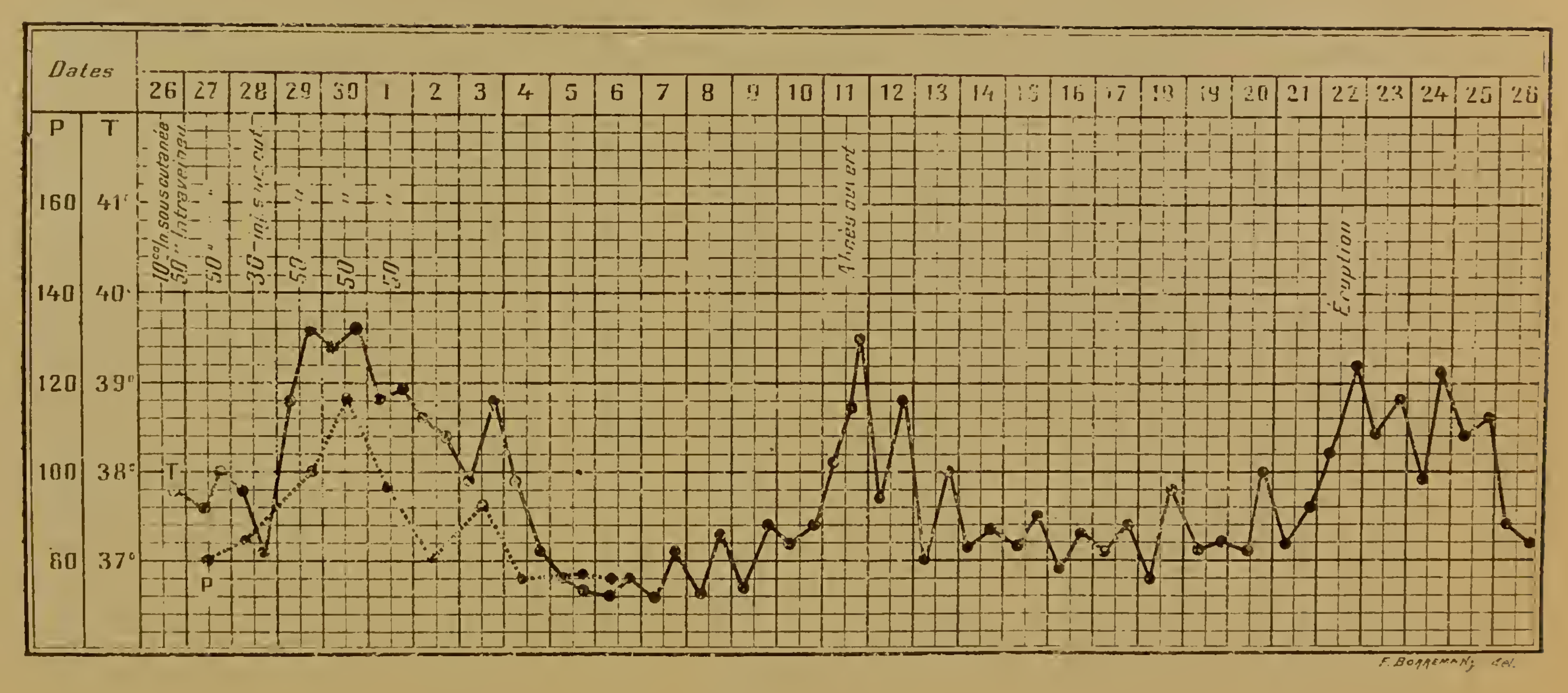

Dates
26
27
28
29
30
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
16
20
21
22
23
24
25
26
P
T
160
41°
140
40°
120
39°
100
38°
80
37°
10°°/₀₀ sous cutanée
50 " intraveineu
50 "
30 - inj. s. cut.
50 "
50 "
50 "
Abcès ouvert
Éruption
T
P
F. Borremans del.

Fig. 29.

interrompre les injections, bien que rien chez notre malade ne rappelât le choc anaphylactique. Il est difficile de décider si ces phénomènes, qui apparurent à la cinquième injection, étaient en relation ou non avec celle qu'on nous affirma avoir été pratiquée vingt-quatre jours auparavant. Une éruption rubéoliforme qui survint dans la suite peut être interprétée, elle aussi, comme un accident sérique, malgré la date tardive de son apparition (fig. 29).

Quoique le traitement ait été mixte, et malgré l'efficacité possible du chloral à haute dose, nous croyons que la sérothérapie a joué ici un rôle bienfaisant ; et, sans vouloir discuter les autres procédés de traitement, nous admettrons que la guérison de notre malade démontre une fois de plus la nécessité qu'il y a d'injecter aux tétaniques d'une façon précoce le sérum à haute dose, soit dans les veines, soit même simplement sous la peau ; quant aux injections intrarachidiennes, elles auraient été, dans notre cas, bien difficiles à pratiquer, vu la contracture des muscles du tronc.

CHAPITRE V

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Hémorragie de la protubérance. (N° 4.)

Il s'agissait d'un homme âgé d'une cinquantaine d'années, tombé brusquement sans connaissance sur la voie publique et apporté à l'hôpital dans le coma. Deux symptômes dominaient : d'une part, un myosis intense, d'autre part, les convulsions épileptoïdes généralisées, accompagnées de contracture. Aussi était-il impossible de déceler de la paralysie ni du côté de la face, ni du côté des membres. L'urine retirée par la sonde contenait de l'albumine, le diagnostic porté fut celui d'urémie convulsive et la saignée pratiquée; à l'autopsie, on constata l'existence d'un foyer hémorragique diffus, qui avait presque entièrement détruit la protubérance.

Érythème thoracique en bande segmentaire. — Accompagnement d'épanchement pleural (en collaboration avec M. le docteur Achard). (N° 17.)

Chez un malade atteint de pleurésie séro-fibrineuse à petit épanchement, nous avons constaté l'existence d'une bande érythémateuse siégeant sur la région correspondante du thorax et exactement horizontale; il semble bien que l'exanthème cutané et que l'exsudation pleurale aient été les deux manifestations parallèles d'une même cause pathogène (fig. 30 et 31).

Hémorragie des méninges rachidiennes. (N° 15.)

Il s'agissait d'un jeune enfant qui, au cours d'exercices de gymnastique, perdit connaissance et tomba dans le coma; il fut amené dans la résolution complète avec incontinence urinaire et fécale. Quelques minutes après, la mort survenait. La

ponction lombaire pratiquée peu de temps après la mort avait permis de retirer un liquide franchement sanglant. A l'autopsie, il existait dans les espaces sous-arachnoïdiens, vers la base du cerveau, quelques suffusions sanguines, mais pas de foyer d'hémorragie tant au niveau des méninges que dans la substance cérébrale. En revanche, au niveau de la région dorso-lombaire, la pie-mère était soulevée par un épanchement sanguin formant une nappe diffuse tout autour de la moelle, sur une hauteur de plusieurs centimètres, depuis l'origine de la queue de cheval jusqu'à la première dorsale.

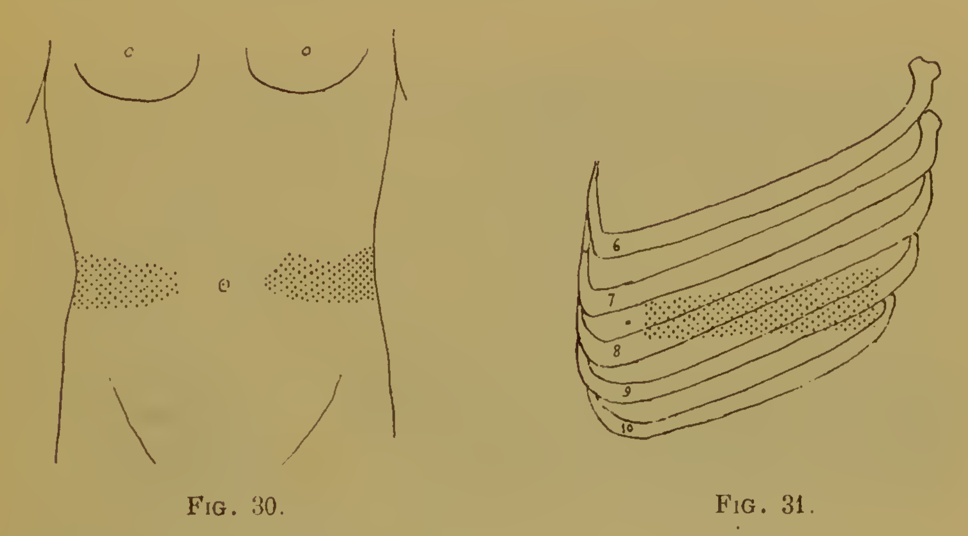


Fig. 30. Fig. 31.

Bien que les causes de l'affection n'aient pu être précisées, nous avons tenu à insister sur cette observation déjà ancienne (11 juillet 1900), parce que c'est une des premières qui ait mis en relief l'utilité de la ponction lombaire pour le diagnostic des hémorragies méningées et leur différenciation d'avec les affections qui peuvent les simuler.

Syringomyélie avec ankylose spondylo-rhizomélique. (N° 18.)

Chez un homme atteint de syringomyélie nous avons observé une rigidité de la portion cervico-dorsale du rachis et une ankylose des épaules constituant un type supérieur de spondylose rhizomélique.

En outre, il existait une déformation du thorax en bateau, et le malade auparavant s'était fait une fracture de l'avant-bras sous l'influence d'un traumatisme insignifiant.

Lipomes multiples et symétriques à topographie radiculaire. (N° 78.)

Avec M. Thibaut nous avons rapporté l'histoire clinique d'une femme de 69 ans, chez laquelle, dans l'espace de 30 ans et d'une manière absolument insidieuse, s'étaient développées successivement dix-neuf petites tumeurs circonscrites (fig. 32),



Fig. 32.

sous-cutanées, indolentes, semi-fibreuses et semi-molles, tumeurs qui siégeaient exclusivement au niveau des membres en respectant leurs extrémités et formaient des amas ou sortes de chapelets sensiblement symétriques et présentant une topographie radiculaire indiscutable (fig. 33 et 34).

Les divers appareils n'étaient pas touchés et l'état général était resté indemne. Toutefois, si notre malade ne présentait ni asthénie ni troubles psychiques, on constatait tous les signes d'une émotivité exagérée, sans qu'il existât des traces d'une

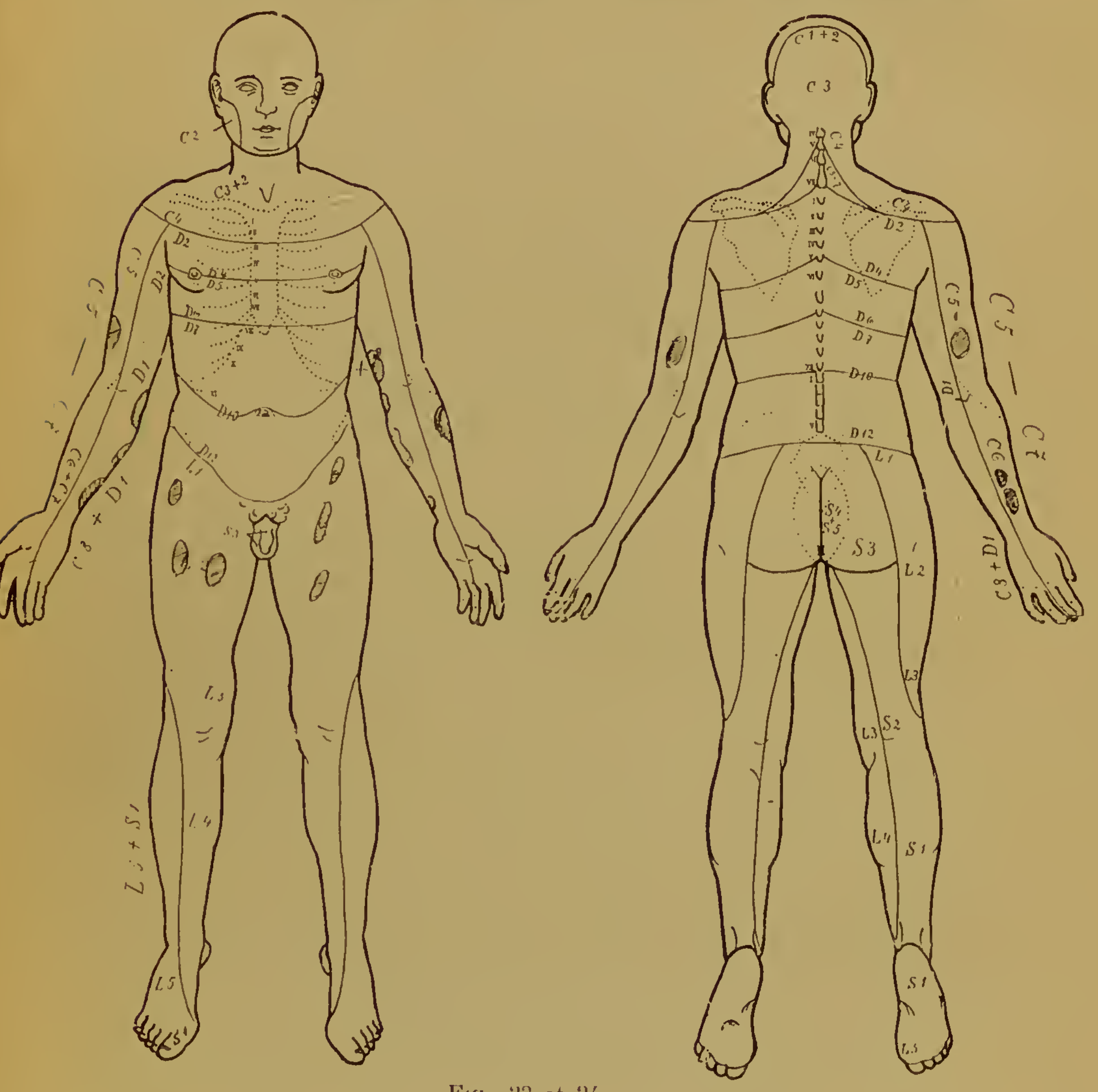


Fig. 33 et 34.

affection névropathique bien caractérisée. Signalons enfin l'apparition de deux arthrites aiguës et passagères survenues récemment à quelques semaines d'intervalle et qui furent suivies d'une guérison complète.

Malgré l'absence de toute biopsie, nous nous sommes crus autorisés à rejeter d'emblée la ladrerie et la sarcomatose cutanée. On ne peut penser ici à l'existence d'une maladie de Recklinghausen, encore que l'antériorité et le développement de la masse qui siège au niveau du bras gauche rappellent la tumeur royale de Boudet.

L'aspect et la consistance des tumeurs nous ont porté à les considérer comme des lipomes ou plutôt comme des fibro-lipomes, dont nous allons discuter la valeur symptomatique.

On pouvait rejeter d'emblée l'existence d'une adéno-lipomatose telle que l'ont décrite MM. Launois et Bensaude.

S'agissait-il d'une forme circonscrite de la lipomatose douloureuse ou maladie de Dercum ? On sait, en effet, que si, au cours de cette dernière, l'infiltration graisseuse peut être diffuse, elle peut aussi se faire sous la forme de nodules disséminés ; bien plus, la symétrie des nodules peut devenir évidente.

Mais, d'autre part, la lipomatose étant mise de côté, le diagnostic de la maladie de Dercum repose sur trois symptômes cardinaux : douleurs, asthénie, troubles psychiques, dont l'un au moins, quel qu'il soit, ne fait jamais défaut. La fréquence de son apparition chez la femme âgée s'explique par l'influence de la ménopause. Nous ne croyons pas qu'un pareil tableau clinique ait été présenté par notre malade. Chez elle, le début de l'affection remontait à l'âge adulte et la ménopause s'était faite sans incident. L'indolence des lésions était presque absolue. La motilité n'était pas troublée, l'intelligence restait indemne et l'émotivité qu'elle présentait n'offrit rien de spécial et témoignait simplement en faveur de la nature névropathique du terrain sur lequel avait évolué l'affection.

C'est donc au diagnostic plus général de lipomatose circonscrite et symétrique que nous nous sommes arrêtés, en rappelant la similitude de notre cas avec ceux publiés autrefois, par Bucquoy, Desnos et Potain, Antony, Siredey. Nous rappellerons à ce propos que ces observations concernaient des malades

présentant, outre leurs lipomes, des manifestations rhumatismales des plus nettes.

Il faut pourtant reconnaître que la lipomatose symétrique et la maladie de Dercum présentent plus d'un point de contact et que les cas limites sont d'une interprétation bien délicate, témoin l'observation de MM. Rénon et Heitz rattachée par M. le professeur Marie à la lipomatose symétrique, tandis que les auteurs la faisaient rentrer dans la maladie de Dercum, en insistant sur la douleur et l'asymétrie relative des tumeurs et en considérant comme relevant d'une origine névropathique, à l'instar des arthropathies tabétiques, les manifestations articulaires multiples que présentait leur malade. On comprend, par conséquent, que certains auteurs aient identifié la maladie de Dercum avec la lipomatose douloureuse ; d'ailleurs, dans l'état imparfait de nos connaissances, mieux vaudrait prendre la lésion sous-cutanée (lipomes) comme point de repère et admettre l'existence d'un type diffus généralisé, d'un type diffus localisé et d'un type nodulaire, tous à tendance symétrique. A propos de chacune de ces trois formes, on pourrait distinguer les cas où la production de lipomes reste le phénomène prédominant; ceux où elle s'accompagne d'un symptôme particulier, douleurs, asthénie, troubles psychiques; ceux enfin où le quadrige symptomatique de la maladie de Dercum se trouve réalisé. Le syndrome isolé par le professeur de Philadelphie ne peut donc être considéré comme une entité morbide, mais comme un cas particulier de la lipomatose, où les troubles sont les plus nombreux et les plus variés, cette variété révélant l'importance de la dystrophie ou de l'intoxication d'origine mal connue, cause première des accidents. Rien ne prouve d'ailleurs qu'un même facteur étiologique ni qu'une même lésion organique doivent être nécessairement invoqués.

Chez notre malade, cette cause première nous échappait : ni le traumatisme, ni la syphilis, ni la tuberculose, ni l'hypothyroïdie ne pouvaient être incriminés avec certitude, pas même l'influence de la ménopause. Restait la relation plus que probable de la lipomatose avec les manifestations articulaires que

nous avions constatées ; les arthrites survenues par crises présentaient un caractère nettement infectieux, et l'on pourrait se demander si elles n'ont pas constitué un incident aigu, signature d'un état arthritique de beaucoup antérieur et en faveur duquel témoignerait, peut-être, une tendance à la conjonctivite chronique.

C'est même plutôt de neuro-arthritisme que nous pourrions parler. Sans insister sur l'émotivité réelle de notre malade, nous avons tenu à mettre en évidence la distribution spéciale des tumeurs qui se superposent à celle des racines rachidiennes. Le rôle du système nerveux dans la production de l'adipose sous-cutanée est d'ailleurs connu de longue date et il y a longtemps qu'a été prouvée l'influence de l'hémiplégie, de la sciatique (Landouzy), etc. Dès l'année 1887, Grosch insistait sur les lois qui régissent la répartition des lipomes, et la plupart des auteurs admettent à l'heure actuelle l'influence du système nerveux, aussi bien sur la production des tumeurs que sur leur distribution périphérique. Dans la maladie du Dercum, la lésion des nerfs périphériques mêmes a pu être invoquée et se trouve expressément notée par Dercum et Mac Carthy. Une pareille lésion n'était pas probable chez notre malade, vu l'absence de toute douleur et de toute altération de la sensibilité. Pourtant, la topographie des masses sous-cutanées se réglait d'une manière évidente sur celle, non des troncs nerveux, mais de leurs racines, et, si elles n'offraient pas une symétrie absolument rigoureuse, elles se répartissaient exactement sur les mêmes territoires.

Sans entrer dans une discussion dont la base serait, dans le cas présent, trop fragile, nous aurions tendance à admettre que les lésions constatées par nous étaient d'origine générale, probablement toxi-infectieuse, et que, la question de la trophonévrose étant mise à part, le système nerveux était au moins intervenu pour régler la distribution périphérique des lipomes, comme il le fait pour tant d'autres manifestations cutanées.

Hémiplégie hystérique consécutive à l'électrocution (N° 72)

L'électrocution et les accidents du travail

A mesure que l'emploi de l'électricité tend à se développer dans l'industrie, les accidents se font de jour en jour plus nombreux et les phénomènes auxquels ils donnent naissance présentent comme une confirmation expérimentale, chez l'homme, de ce que le laboratoire nous avait appris. Ces accidents ne méritent pas seulement d'attirer l'attention des pathologistes ; ils intéressent au plus haut point l'expert chargé d'apprécier la réalité des troubles dont se plaint le sinistré et d'évaluer le dommage qu'il a subi, aussi l'observation suivante que nous avons publiée avec M. Achard mérite-t-elle d'être signalée. Un employé d'une compagnie de tramways électriques, en tournant une manette pour mettre une voiture en communication avec le courant, ressent une violente commotion ; il perd connaissance et est amené à l'hôpital, sans blessures apparentes mais atteint d'une hémianesthésie droite ; petit à petit il reprend connaissance, la parole revient, mais on constate du côté droit les symptômes d'une hémiplégie accompagnée de troubles de la sensibilité ; au bout de deux jours, la motilité se rétablit et, sous l'influence de la faradisation, une amélioration sensible se manifeste. Pourtant l'examen électrique montra que les mouvements exécutés ne correspondaient pas exactement aux muscles excités ; bien plus, pendant une séance de faradisation le malade pâlit brusquement, ferma les yeux et présenta le tableau d'une crise hystérique typique ; cette attaque ne se renouvela d'ailleurs pas, et deux mois après l'accident, le malade était entièrement guéri.

Ainsi, après quelques autres, éparses dans la littérature médicale et encore peu nombreuses, notre observation vient démontrer que toute commotion électrique peut, soit immédiatement, soit d'une façon tardive, être suivie de manifestations dont la nature hystérique n'est pas douteuse. Il convient donc, avec Biraud, d'établir, à propos des accidents dus aux courants

électriques, la même distinction que celle proposée autrefois par Charcot à propos des troubles occasionnés par la foudre, et de séparer, parmi les symptômes observés, ceux qui relèvent d'une lésion véritable de ceux qui appartiennent à la névrose. Toutefois il ne saurait s'agir, à notre avis, d'hystéro-traumatisme vulgaire ; car si la commotion électrique représente un traumatisme, son action se fait ressentir directement sur les centres nerveux eux-mêmes ; et l'inhibition momentanée qui en résulte représente, en général et, à plus forte raison, chez les sujets prédisposés, un *primum movens* autrement puissant que l'ébranlement psychique ou l'excitation périphérique banale. Chez notre homme, les symptômes observés plaidaient, il est vrai, en faveur de manifestations hystériques d'emblée, et à pronostic favorable ; mais nous n'avons pas osé poser de conclusions ni trop catégoriques, ni trop générales. Quel est l'avenir de pareils malades ? Leur guérison est-elle définitive ? La névrose est-elle pure ou ne peut-elle se surajouter à un substratum anatomique, si ténu qu'il soit ? Quelle est la fréquence de pareils cas par rapport à ceux où les symptômes sont graves et les lésions profondes ? Autant de points que l'état actuel de nos connaissances ne peut permettre d'éclaircir. Un récent Congrès émettait le vœu qu'il fût publié tous les ans, en France, une statistique officielle des accidents dus à l'électricité. Une pareille mesure permettra seule au médecin légiste, sinon de résoudre le problème, du moins d'en poser les termes avec une suffisante précision.

CHAPITRE VII

PUBLICATIONS DIVERSES

Kyste hydatique suppuré du foie ouvert dans le poumon. (N° 2.)

Goitre volumineux. (N° 6.)

Ostéo-sarcome de la colonne vertébrale. (N° 8.)

Un cas de gigantisme eunuchoïde (N° 92).

Quoique le type clinique du gigantisme eunuchoïde soit aujourd'hui bien classé, les observations n'en sont pas encore très nombreuses. Aussi avons-nous cru bon de rapporter celle d'un homme âgé de 69 ans, mesurant 1m 85, et chez lequel la longueur des membres inférieurs (du grand trochanter au sol) atteignait 1m 10. La radiographie du crâne ne révéla rien d'anormal en ce qui concernait de selle turcique les sinus frontaux et maxillaires : elle montra en revanche la soudure des épiphyses (fig. 35).

Notre malade représentait le type du géant eunuchoïde : taille élevée, mais non démesurée, allongement considérable des membres inférieurs, finesse de la peau, adiposité, absence de poils, finesse et abondance des cheveux. L'atrophie des organes génitaux externes était presque complète ; en plus de la cryptorchidie double, il existait probablement une atrophie testiculaire, datant de l'enfance, et les éjaculations reconnaissaient une origine prostatique comme cela a lieu le plus souvent en pareil cas. Enfin l'infantilisme mental se joignait à l'infantilisme physique. La soudure des épiphyses avec les diaphyses s'expliquait, étant donné l'âge du sujet, mais elle avait été certainement retardée, comme le prouve ce fait que la croissance n'était pas achevée à vingt et un ans et s'est poursuivie jusqu'à l'âge de vingt-six ans.

Ma... ne pouvait être considéré comme acromégale, et certaines lésions osseuses intéressant les orteils relevaient vraisemblablement d'arthrites chroniques d'origine rhumatismale.





Fig. 35.

Pourtant, les extrémités (pieds et mains) étaient notablement allongées ; l'absence de modification du côté de la selle turcique, fréquente chez les eunuchoïdes, ne permettait pas

d'affirmer l'intégrité de l'hypophyse, car l'on sait que les expériences de Fichera, sur les animaux, démontrent l'hyperfonctionnement de l'hypophyse à la suite de la castration.

Même en réservant ce point obscur de pathogénie, nous pouvons admettre que, chez notre malade, c'est l'insuffisance testiculaire qui a été primitive et qui domine le tableau clinique.

Cette insuffisance a-t-elle été totale ? Un fait empêche de répondre d'emblée par l'affirmative : chez les eunuchoïdes véritables, la frigidité vénérienne est presque complète et les désirs sexuels sont absents ou à peine ébauchés. Chez notre malade, au contraire, ces désirs étaient restés vivaces comme en témoigne son mariage, les tentatives répétées de coït, les regrets et, jusqu'à un certain point, l'hypocondrie qu'avait provoquée son impuissance ; s'il possédait les caractères physiques de l'eunuque, il n'en avait pas toute la mentalité ; son infantilisme restait incomplet. En conséquence, il se peut que l'atrophie des testicules ne soit pas totale et que le mot dystrophie caractérise mieux leur état anatomique, dystrophie, dans tous les cas, suffisante pour avoir déterminé les principaux effets de la castration.

La cause des lésions nous échappe, mais deux points méritent d'être mis en relief : d'une part, l'existence d'un frère atteint de malformations génitales et, d'autre part, le lourd tribut payé par la famille à la tuberculose, qui aurait frappé la mère et trois enfants nés du même père, mais d'un second mariage. On pourrait donc invoquer une action dystrophiante héréditaire et familiale ; mais, comme cette hypothèse ne repose que sur les souvenirs assez confus de M..., nous ne voudrions pas y attacher trop d'importance.

CHAPITRE VIII

ÉTUDES DE BIOLOGIE GÉNÉRALE

Ferments digestifs de quelques échinodermes. (N° 38.)

Nos expériences ont été faites avec des extraits intestinaux glycérinés d'astéries, d'holothuries et de spatangues. Nous avons aussi préparé un liquide diastasique par un procédé voisin de celui indiqué par M. Mouton.

Nous avons pu ainsi constater la présence de ferments saccharifiant l'amidon, intervertissant la saccharose et saponifiant la monobutyrine. Toutefois, les extraits d'astérie se sont montrés particulièrement actifs ; nous avons constaté de plus, dans ces derniers, l'existence de diastases liquéfiant la gélatine, et digérant légèrement le blanc d'œuf et celle d'une présure très active; ce dernier fait n'avait pas encore été, croyons-nous, signalé.

Contribution à l'étude des moustiques qui vivent dans l'eau salée. (N° 71.)

On sait quelle importance ont prise, pour la prophylaxie du paludisme, les recherches et la destruction des larves d'*anophèles;* mais, tandis que certains auteurs admettent que ces larves ne peuvent vivre dans de l'eau contenant plus de 20 grammes de chlorure par litre, d'autres les ont vues présenter une évolution complète dans les milieux dont la concentration était notablement supérieure à celle de l'eau de mer ; les circonstances nous ont permis d'avoir à notre disposition une flaque d'eau salée riche en larves de culex (*Culicada cantans*) et une mare d'eau douce où pullulaient des larves d'anophèles ; nous avons ainsi pu faire quelques observations sur la résistance des unes et des autres aux variations

du milieu ambiant. Les larves de culicada vivaient dans des mares d'eau salée contenant 44 gr. 46 de chlorure par litre; transportées dans des cristallisoirs contenant de l'eau douce, elles ont vécu et se sont transformées normalement. Nous n'avons pas trouvé d'anophèles dans des flaques d'eau de mer; pourtant, en transportant certaines larves dans l'eau salée, nous avons pu suivre leur transformation en insectes parfaits appartenant à l'espèce *A. maculipennis*. Nos expériences, poursuivies pour la première fois sur des espèces françaises, confirment les recherches d'Edmond Sergent, sur les culicides, et de Vogel, sur les anophélides.

Étude biologique d'un coccus rouge se rapprochant du Micrococcus cinnabareus. (N° 66.)

Flore intestinale de quelques orthoptères. (N° 61.)

Étude d'une levure isolée de l'intestin de l'holothurie. (N° 70.)

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

Titres 3

Enseignement 3

Travaux scientifiques 5

I. Étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin 11

II. Pathologie des organes hématopoiétiques 30

III. Maladies de l'appareil circulatoire 81

IV. Maladies des reins 115

V. Intoxications. Maladies infectieuses et parasitaires 120

VI. Maladies du système nerveux 128

VII. Publications diverses 137

VIII. Études de biologie générale 140

Orléans. — Imp. Auguste Gout et Cie — 100. — 5-13.


DONEC OPTATA VENIANT RIGABO.